

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel

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

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

Dossierbewertung vom 1. Februar 2019

Datum des Amendments: 12. April 2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Hintergrund.....	7
2 Fragestellung.....	8
3 Liste der verwendeten Quellen.....	8
4 Historischer Vergleich: Studie SCHOLAR-1	8
5 Ergebnisse.....	11
5.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	12
5.2 Mortalität	21
5.3 Morbidität	25
5.4 Lebensqualität	27
5.5 Sicherheit.....	27
6 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	42
7 Zusammenfassung der Bewertung	44
Referenzen	46
Anhang	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Angaben zum Patientenfluss der konkret selektierten Vergleichspopulation der Studie SCHOLAR-1 (Status: last refractory) für die Analyse des Gesamtüberlebens – FAS-Population	9
Tabelle 2:	Angaben zum Patientenfluss der konkret selektierten Vergleichspopulation der Studie SCHOLAR-1 (Status: last refractory) für die Analyse des Gesamtüberlebens – mITT-Population	10
Tabelle 3:	Allgemeine Angaben zu den Studienphasen in der Studie ZUMA-1 (DCO: 11.08.2018) – FAS-Population.....	12
Tabelle 4:	Charakterisierung der Population der Studie ZUMA-1.....	15
Tabelle 5:	Angaben zur Studienmedikation in der Studie ZUMA-1 (DCO: 11.08.2018) – Sicherheitspopulation	19
Tabelle 6:	Angaben zur Begleitmedikation von Interesse in der Studie ZUMA-1 (DCO: 11.08.2018) – Sicherheitspopulation	20
Tabelle 7:	Ergebnisse zur Mortalität der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – FAS-Population	22
Tabelle 8:	Ergebnisse zur Mortalität der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – Sicherheits- bzw. mITT-Population	24
Tabelle 9:	Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – FAS-Population	26
Tabelle 10:	Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – mITT-Population.....	26
Tabelle 11:	Zusammenfassung der UE in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – Sicherheitspopulation.....	28
Tabelle 12:	Zusammenfassung der UE aufgeteilt nach Studienabschnitten in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – Sicherheitspopulation	30
Tabelle 13:	UE 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	31
Tabelle 14:	SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Studienteilnehmer nach Preferred Terms zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – Sicherheitspopulation .	36
Tabelle 15:	UE von speziellem Interesse für identifizierte Risiken mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Studienteilnehmer in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – Sicherheitspopulation.....	38
Tabelle 16:	UE von speziellem Interesse für potentielle Risiken in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – Sicherheitspopulation	40
Tabelle 17:	UE von besonderem Interesse (kardiale Arrhythmien, Herzinsuffizienz und RCR) mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Studienteilnehmer in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – Sicherheitspopulation	41
Tabelle 18:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ZUMA-1 – FAS- und Sicherheitspopulation	44

Tabelle 19: Charakterisierung der Population der Studie ZUMA-1 (FAS-Population, mITT-Population) gegenüber der Studie SCHOLAR-1 (Status: last refractory) (FAS-Population, mITT-Population)	47
Tabelle 20: Ergebnisse zum Gesamtüberleben zwischen der Population der Studie ZUMA-1 (FAS-Population, mITT-Population) gegenüber der Studie SCHOLAR-1 (Status: last refractory) (FAS-Population, mITT-Population)	49
Tabelle 21: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (stratifiziert nach Therapierefraktärität und SCT) zwischen der Population der Studie ZUMA-1 (FAS-Population, mITT-Population) gegenüber der Studie SCHOLAR-1 (Status: last refractory) (FAS-Population, mITT-Population)	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Studienteilnehmer mit DLBCL – FAS-Population (DCO: 11.08.2018).....	23
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Studienteilnehmer mit TFL – FAS-Population (DCO: 11.08.2018).....	23
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Studienteilnehmer mit PMBCL – FAS-Population (DCO: 11.08.2018).....	24

Abkürzungsverzeichnis

ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
AWG	Anwendungsgebiet
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Remission)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCO	Datenschnitt (Data Cut-off)
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall/e
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	modifizierte Intention-to-Treat
n. e.	nicht erreicht
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PMBCL	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PSM	Propensity Score Matching
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCR	Replication Competent Retrovirus
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierte MedDRA-Queries
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TFL	Transformiertes follikuläres Lymphom
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen 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

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 31. Oktober 2018 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie ZUMA-1 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich 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 transformiertes follikuläres Lymphom (TFL)) und PMBCL untersucht.

Die Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 11. März 2019 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

In diesem Zusammenhang wurden vom pU unter anderem folgende Unterlagen eingereicht:

- Daten einer zweiten nicht a priori geplanten Updateanalyse (Datenschnitt: 11.08.2018): Diese Analyse wurde als Addendum an den Studienbericht für die Primäranalyse angehängt. 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 24 Monaten nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel beurteilt wurde.
- Sofern möglich, wurden die Daten getrennt nach den Lymphom-Entitäten DLBCL, TFL und PMBCL dargestellt.
- Daten zum historischen Vergleich der Studie SCHOLAR-1 hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel die neu eingereichten Unterlagen des zweiten Updates sowie die ergänzenden Daten zu den einzelnen Lymphom-Entitäten in einem Amendment zur Nutzenbewertung zu bewerten und die Ergebnisse darzustellen. Darüber hinaus sollen die zusätzlich eingereichten Unterlagen zum historischen Vergleich der Studie SCHOLAR-1 zum Endpunkt Gesamtüberleben für die Bewertung des historischen Vergleichs bewertet werden.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 15. März 2019 durch den pU im Nachgang der mündlichen Anhörung eingereichten Unterlagen einer ergänzenden Bewertung unterzogen. Dies betrifft insbesondere die Bewertung der Daten der zweiten Updateanalyse und der einzelnen Lymphom-Entitäten sowie der ergänzenden Unterlagen zum historischen Vergleich der Studie SCHOLAR-1 hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben.

Die nachgereichten Unterlagen zur zweiten Updateanalyse sowie der einzelnen Lymphom-Entitäten führt zu umfangreichen Veränderungen der Ergebnisdarstellung der Nutzenbewertung (Kapitel 2.6 der Nutzenbewertung). Dieses komplette Kapitel wird in diesem Amendment entsprechend der neuen Daten aktualisiert (Kapitel 5).

Die Bewertung der ergänzenden Unterlagen zum historischen Vergleich werden in Kapitel 4 dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Axicabtagen-Ciloleucel wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahmen des pU vom 22. Februar 2019 [1], vom 15. März 2019 [2] und vom 20. März 2019 [3]
- Addendum zum Herstellerdossier Modul 4A [4]
- Zweites Addendum zum Studienbericht der Studie ZUMA-1 [5]
- Studienprotokoll der Studie ZUMA-1, Version 1.0 (Amendment #6) [6]

4 Historischer Vergleich: Studie SCHOLAR-1

Gemäß den Ausführungen in der Nutzenbewertung vom 1. Februar 2019 wurde die retrospektive Studie SCHOLAR-1 als historische Vergleichspopulation für die einarmige pivotale Studie ZUMA-1 als nicht ausreichend valide eingeschätzt und somit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Unsicherheiten wurden in der Nutzenbewertung adressiert. Der pU wurde im Nachgang der mündlichen Anhörung dazu aufgefordert, Informationen hinsichtlich des Patientenflusses zur Selektion der konkreten Vergleichspopulation der Studie SCHOLAR-1 als auch Angaben zur Patientencharakteristik der konkret selektierten Vergleichspopulation für das Gesamtüberleben nachzureichen.

Während der pU mit Dossiereinreichung am 31. Oktober 2018 Analysen für den historischen Vergleich vorgelegt hatte, die sich auf das Patientenkollektiv „first refractory“ beziehen, wurden im Laufe des Verfahrens ausschließlich Unterlagen vorgelegt, die sich auf den Status „last refractory“ beziehen. „First refractory“ umfasst Patienten, deren Refraktärität zum ersten Mal im Behandlungsverlauf bestimmt wurde. „Last refractory“ umfasst Patienten, deren Refraktärität zum letzten Zeitpunkt im Behandlungsablauf bestimmt wurde. Da zum letztgenannten Zeitpunkt weniger Patienten eine Folgetherapie nach Feststellung der Refraktärität begonnen haben, ist die Analysepopulation im Last Refractory Set kleiner als im First Refractory Set. In der Studie ZUMA-1 bezog sich die Refraktärität bei den Ein- und Ausschlusskriterien auf die letzte Therapie („last refractory“), daher

ist es plausibel als Vergleichspopulation der Studie SCHOLAR-1 das „Last Refractory Set“ heranzuziehen.

Folglich können die Analysen, die mit Dossiereinreichung eingereicht wurden, mit den nachgeforderten bzw. nachgereichten Daten nicht verglichen werden. Nachfolgend sind die in der Stellungnahme vom pU berichteten Erläuterungen sowie der Patientenfluss für die Patienten mit dem Status „last refractory“ in Tabelle 1 (FAS-Population) und Tabelle 2 (mITT-Population) dargestellt.

Angaben des pU zum Patientenfluss zur Selektion der Vergleichspopulationen

Angabe des pU: "Aus der gesamten, für SCHOLAR-1 zur Verfügung stehenden Populationen wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, die keinen Überlebensstatus zum letzten dokumentierten Follow-up aufwiesen. Anschließend erfolgt ein Ausschluss derjenigen Patienten, die bereits auf die Erstlinientherapie therapierefraktär waren (primär refraktäre Patienten), da diese von der Zulassung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht abgedeckt sind. Ferner wurden alle Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) > 1 ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen."

Tabelle 1: Angaben zum Patientenfluss der konkret selektierten Vergleichspopulation der Studie SCHOLAR-1 (Status: last refractory) für die Analyse des Gesamtüberlebens – FAS-Population

Patientenfluss	ZUMA-1	SCHOLAR-1
<i>Gesamtpopulation</i>		
Alle abstrahierten Patienten ¹⁾	nicht zutreffend	861
SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²⁾	nicht zutreffend	593
FAS / Survival FAS ³⁾	119	562
<i>Ausschluss der primär refraktären Patienten</i>		
SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²⁾	nicht zutreffend	481
FAS / Survival FAS ³⁾	116	451
<i>Ausschluss der Patienten mit einem ECOG-PS > 1</i>		
SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²⁾	nicht zutreffend	507
FAS / Survival FAS ³⁾	119	480
<i>Ausschluss der primär refraktären Patienten und Patienten mit einem ECOG-PS > 1</i>		
SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²⁾	nicht zutreffend	416
FAS / Survival FAS ³⁾	116	390

¹⁾ Hier wurden alle Patienten erfasst, für welche Daten von den teilnehmenden Institutionen an den pU übermittelt wurden.

²⁾ Es wurden alle Patienten eingeschlossen, welche die Kriterien bezüglich einer refraktären/rezidierten Erkrankung erfüllten und für die nachgewiesen werden konnte, dass sie eine Salvage-Therapie für die refraktäre/rezidierte Erkrankung erhalten haben.

³⁾ Es wurden nur Patienten mit einem Überlebensstatus zum letzten Follow-up eingeschlossen.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

Tabelle 2: Angaben zum Patientenfluss der konkret selektierten Vergleichspopulation der Studie SCHOLAR-1 (Status: last refractory) für die Analyse des Gesamtüberlebens – mITT-Population

Patientenfluss	ZUMA-1	SCHOLAR-1
<i>Gesamtpopulation</i>		
Alle abstrahierten Patienten ¹⁾	nicht zutreffend	861
SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²⁾	nicht zutreffend	593
mITT / Survival ³⁾	101	497
<i>Ausschluss der primär refraktären Patienten</i>		
SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²⁾	nicht zutreffend	481
mITT / Survival ³⁾	98	397
<i>Ausschluss der Patienten mit einem ECOG-PS > 1</i>		
SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²⁾	nicht zutreffend	507
mITT / Survival ³⁾	101	421
<i>Ausschluss der primär refraktären Patienten und Patienten mit einem ECOG-PS > 1</i>		
SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set ²⁾	nicht zutreffend	416
mITT / Survival ³⁾	98	338

¹⁾ Hier wurden alle Patienten erfasst, für welche Daten von den teilnehmenden Institutionen an den pU übermittelt wurden.

²⁾ Es wurden alle Patienten eingeschlossen, welche die Kriterien bezüglich einer refraktären/rezidierten Erkrankung erfüllten und für die nachgewiesen werden konnte, dass sie eine Salvage-Therapie für die refraktäre/rezidierte Erkrankung erhalten haben.

³⁾ Es wurden nur Patienten mit einem Überlebensstatus zum letzten Follow-up eingeschlossen.

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; mITT: modifizierte Intention-to-Treat.

Bewertung der nachgereichten Unterlagen

Anhand der nachgereichten Unterlagen des pU bleibt weiterhin unklar, wie es zu den Differenzen zwischen FAS / Survival FAS und mITT / Survival der Studie SCHOLAR-1 aus den jeweiligen Subpopulationen (Gesamtpopulation, Ausschluss der primär refraktären Patienten, Ausschluss der Patienten mit einem ECOG-PS > 1) kommt. Auch fehlen für die besagten Populationen Angaben hinsichtlich der Patientencharakteristika, um eine mögliche Vergleichbarkeit zwischen den Populationen der Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1 beurteilen zu können. Einzig für die Analysesets FAS / Survival FAS (N = 390) und mITT / Survival (N = 338) liegen Daten zur Patientencharakteristik vor. Diese sind im Anhang (Tabelle 19) ergänzend dargestellt.

Ein historischer Vergleich ist in der Regel nicht geeignet, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Die Verwendung historischer Kontrollen geht mit einem hohen Verzerrungspotential (z. B. fehlende Strukturgleichheit zwischen Intervention und Kontrolle, Selektionsbias) einher. Mit Einreichung des Dossiers vom 31. Oktober 2018 konnte den Studienunterlagen zum historischen Vergleich entnommen werden, dass zwischen den Studienpopulationen der Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ein ‚Propensity Score Matching‘ (PSM) geplant war, um eine Vergleichbarkeit bezüglich der prognostischen Faktoren herzustellen. Bezugnehmend auf die nachgeforderten Unterlagen ist aufgrund unzureichender Berichterstattung unklar, ob ein PSM für die vorgelegten Analysen durchgeführt wurde. Vielmehr zeigten sich potentiell relevante, systematische Verzerrungen verursachende Unterschiede zwischen den Studienpopulationen. Potentiell relevante Unterschiede zwischen den Studienpopulationen der Studien ZUMA-1 (FAS / ITT: N = 116) und SCHOLAR-1 (Survival FAS / ITT: N = 390) zeigen sich bei folgenden Baseline-Charakteristika: So liegt beispielsweise das Alter im Median in der ZUMA-1-Population bei 58 Jahren und in der SCHOLAR-1-Population bei 54,2 Jahren; die Mehrzahl der Patienten (99 %

(n = 115)) in der ZUMA-1-Population kamen aus Nordamerika, während der Anteil in der SCHOLAR-1-Population bei 64 % (n = 250) lag. Auch die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (Chemotherapie und ASCT (autologe Stammzelltransplantation)) war zwischen den Analysepopulationen unterschiedlich: Während in der ZUMA-1-Population 72,4 % (n = 84) der Studienteilnehmer drei oder mehr Therapielinien erhielten, waren dies in der SCHOLAR-1-Population 24,6 % (n = 96) der Studienteilnehmer.

Hinsichtlich möglicher prognostischer Faktoren (z. B. ECOG-PS, Krankheitsstadium, Internationaler Prognostischer Index (IPI), Knochenmarksbefall, Genexpression, Tumordurchmesser $\geq 7,5$ cm) ist nicht abschließend zu beurteilen, wie aussagekräftig diese Faktoren in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nach zwei oder mehr systemischen Therapien sind. Sensitivitätsanalysen hierfür wurden nicht vorgelegt.

Zusammenfassend ist der historische Vergleich, wie bereits in der Nutzenbewertung vom 1. Februar 2019 adressiert und nochmals anhand der nachgereichten Unterlagen bewertet, weiterhin mit vielen Unsicherheiten behaftet, die sich insbesondere aufgrund der intransparenten Berichterstattung, der fehlenden Nachvollziehbarkeit bezogen auf die Auswahl der SCHOLAR-1-Populationen und bezogen auf die verwendete Methodik für den Vergleich ergeben. Somit kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht nachvollzogen bzw. beurteilt werden, dass der historische Vergleich hinreichend valide ist. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind im Anhang ergänzend dargestellt.

5 Ergebnisse

Der pU hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens einen nicht a priori geplanten Datenschnitt vom 11. August 2018 (zweite Updateanalyse) und ein aktualisiertes Addendum zu Modul 4 nachgereicht. Die Angaben in dem Addendum basieren auf dem Studienbericht zum zweiten Update sowie einem Dokument zu G-BA-spezifischen Zusatzauswertungen, die unter anderem tabellarische Ausgaben des verwendeten Statistikprogramms enthielten. Dieser Datenschnitt bezieht sich auf alle Studienteilnehmer der Kohorten 1 und 2, 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 24 Monaten nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel beurteilt wurde.

Die im folgenden dargestellten Daten basieren auf dem Studienbericht zum zweiten Update sowie den G-BA-spezifischen Zusatzauswertungen des pU. Für den Fall, dass die Daten nicht aus diesen Dokumenten extrahiert werden konnten, wurden die Daten aus dem Addendum zu Modul 4A übernommen.

Im vorliegenden Amendment werden die Tabellen (Kapitel 2.6) aus der Nutzenbewertung übernommen und entsprechend der zweiten Updateanalyse aktualisiert. Außerdem wurden die zusätzlich nachgereichten Angaben zu den separaten Lymphom-Entitäten (DLBCL, TFL und PMBCL) an den entsprechenden Stellen aktualisiert.

Durch den längeren Beobachtungszeitraum gibt es an einigen Stellen – wie den Endpunkten Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse (UE) – Veränderungen. Bei Mortalität werden zusätzliche Schätzer des Gesamtüberlebens zwischen 12 und 24 Monaten abgebildet. Bei den UE sollten sich nur die gezielten (schwerwiegenden) UE (dazu gehören neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten) verändern, da nur diese einen längeren Beobachtungszeitraum aufweisen. Die generelle Erfas-

sung der UE (außer den gezielten (schwerwiegenden) UE) sollte sich nicht verändert haben, da der Beobachtungszeitraum mit Ausnahme der gezielten UE bereits zum verwendeten Datenschnitt (DCO) aus der Nutzenbewertung (11.08.2017) abgeschlossen war.

5.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Für die Charakterisierung der Studienpopulation werden im Folgenden die aktualisierten Daten des Datenschnitts zu 24 Monaten dargestellt (DCO: 11.08.2018).

Allgemeine Angaben zu den Studienphasen

Die allgemeinen Angaben zu den Studienphasen unterscheiden sich im Vergleich zur ersten Updateanalyse im Wesentlichen in der Nachbeobachtungszeit. Im Mittel betrug die Nachbeobachtungszeit der Phase I nun 18,1 Monate (Teilnehmer mit DLBCL) und in Phase II 17,9 Monate (DLBCL 16,9 Monate, TFL 20 Monate und PMBCL 22,6 Monate). Außerdem erhielten insgesamt 12 Studienteilnehmer eine erneute Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel (Phase I: DLBCL n = 1, Phase II: DLBCL n = 9, TFL n = 1, PMBCL n = 1).

Tabelle 3: Allgemeine Angaben zu den Studienphasen in der Studie ZUMA-1 (DCO: 11.08.2018) – FAS-Population

Studie ZUMA-1	Phase I DLBCL (N = 8)	Phase II			Total (N = 111)
		DLBCL (N = 81)	TFL (N = 21)	PMBCL (N = 9)	
Potentielle Studienteilnehmer mit Screening ¹⁾ , n (%)	11	- ⁴⁾	- ⁴⁾	- ⁴⁾	124
Studienteilnehmer eingeschlossen (FAS-Population), n (%)	8 (100)	81 (100)	21 (100)	9 (100)	111 (100)
Studienteilnehmer mit Leukapherese, n (%)	8 (100)	81 (100)	21 (100)	9 (100)	111 (100)
Studienteilnehmer mit konditionierender Chemotherapie, n (%)	7 (88)	77 (95)	18 (86)	8 (89)	103 (93)
Studienteilnehmer mit Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion (Sicherheits-Population), n (%)	7 (88)	77 (95)	16 (76)	8 (89)	101 (91)
Studienteilnehmer mit erneuter Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion (Sicherheits-Retreatment-Population) ¹⁾ , n (%)	1 (13)	9 (11)	1 (5)	1 (11)	11 (10)
<i>Primärer Grund für Therapieabbruch, n (%)</i>					
aufgrund von UE	1 (13)	3 (4)	1 (5)	1 (11)	5 (5)
Tod	0	1 (1)	2 (10)	0	3 (3)
anderer Grund	0	0	2 (10)	0	2 (2)

Studie ZUMA-1	Phase I DLBCL (N = 8)	Phase II			
		DLBCL (N = 81)	TFL (N = 21)	PMBCL (N = 9)	Total (N = 111)
<i>Zeit von Leukapherese bis zur Axicabtagen-Ciloleucel-Lieferung, in Tagen¹⁾</i>					
N (%)	8 (100)	80 (99) ⁵⁾	22 (105) ⁵⁾	9 (100)	110 (99)
Mittelwert (StD)	17,1 (3,1)	17,7 (4,0)	20,3 (7,2)	21,2 (11,4)	18,3 (5,3)
Median (min; max)	16 (15; 23)	16,5 (14; 46)	17 (14; 38)	17 (14; 51)	17 (14; 51)
<i>Zeit von Leukapherese bis zur Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion, in Tagen¹⁾</i>					
N (%)	7 (88)	77 (95)	16 (76)	8 (89)	101 (91)
Mittelwert (StD)	24,3 (8,1)	25,2 (7,7)	27,1 (12,3)	28,1 (11,8)	25,7 (8,9)
Median (min; max)	22 (17; 42)	23 (15; 72)	22 (18; 69)	23,5 (22; 57)	23 (15; 72)
<i>Dauer der Hospitalisierung für Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion, in Tagen¹⁾</i>					
N (%)	7 (88)	77 (95)	16 (76)	8 (89)	101 (91)
Mittelwert (StD)	14,4 (4,2)	18,2 (10,8)	17,9 (9,6)	14,5 (3,7)	17,6 (10,3)
Median (min; max)	14 (9; 21)	15 (7; 67)	14,5 (9; 45)	14,5 (10; 19)	15 (7; 67)
<i>Tatsächliche Beobachtungsdauer²⁾ (ab Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion), in Monaten</i>					
N (%)	7 (88)	77 (95)	16 (76)	8 (89)	101 (91)
Mittelwert (StD)	18,1 (17,8)	16,9 (10,3)	20 (10)	22,6 (9,6)	17,9 (10,2)
Median (min; max)	9,0 (0,6; 37,8)	15,4 (0,3; 31,9)	25 (0,5; 31)	25,3 (4,9; 32,4)	23,5 (0,3; 32,4)
<i>Potentielle Beobachtungsdauer³⁾ (ab Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion), in Monaten</i>					
N (%)	7 (88)	77 (95)	16 (76)	8 (89)	101 (91)
Mittelwert (StD)	37,7 (1,1)	27,6 (2,2)	26,9 (2,0)	26,7 (3,2)	27,4 (2,2)
Median (min; max)	37,8 (35,7; 38,8)	27,3 (23,9; 32,1)	26,5 (24,3; 31)	25,9 (22,9; 32,4)	27,1 (22,9; 32,4)

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: 11.08.2018). 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.

⁵⁾ Entgegen der FAS-Population beziehen sich die Werte hier bei DLBCL auf N = 80 und bei TFL auf N = 22. Es war den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen, warum sich die Stichprobengrößen von der FAS-Population unterschieden.

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angaben; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie + Computertomographie; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; StD: Standardabweichung; UE: unerwünschte/s Ereignis/se;

Demographische und gesundheitsbezogene Merkmale

Die demographischen und gesundheitsbezogenen Merkmale der Studie ZUMA-1 zu Baseline sind nachfolgend in Tabelle 4 beschrieben. Aus den nachgereichten Dokumenten des pU konnten nun auch die Merkmale der FAS-Populationen für die Lymphom-Entitäten TFL und PMBCL separat dargestellt werden. Für diese beiden Lymphom-Entitäten waren die Merkmale der mITT- und der FAS-Population im Wesentlichen vergleichbar.

Im Vergleich zur ersten Updateanalyse ist darauf hinzuweisen, dass sich Baseline-Merkmale teilweise verändert haben. Dies betrifft zum Beispiel die Anzahl der Studienteilnehmer, die eine Beteiligung der Milz oder eine extranodale Erkrankung aufwiesen. Hervorzuheben ist, dass die Anzahl der primär refraktären Studienteilnehmer von 2 (erste Updateanalyse) auf 3 (zweite Updateanalyse) angestiegen ist. Diese Studienteilnehmer sind nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Dementsprechend sind auch Veränderungen hinsichtlich der Baseline-Eigenschaft „Anzahl der vorangehenden Chemo-Therapie-Regime“ zu beachten (für Details siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Charakterisierung der Population 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)	61,3 (8,0)	61,5 (8,0)	36,4 (11,6)	35,9 (12,2)	56,2 (11,9)
Median (min; max)	56 (29; 69)	59 (29; 69)	58 (25; 76)	58 (25; 76)	63,0 (45; 76)	61,5 (48; 76)	32,0 (23; 57)	31,0 (23; 57)	58 (23; 76)
<i>Geschlecht, n (%)</i>									
männlich	6 (75)	5 (71)	54 (67)	50 (65)	17 (81)	13 (81)	6 (67)	5 (63)	77 (69)
weiblich	2 (25)	2 (29)	27 (33)	27 (35)	4 (19)	3 (19)	3 (33)	3 (38)	34 (31)
<i>Abstammung, n (%)</i>									
asiatisch	0	0	1 (1)	0	1 (5)	1 (6)	2 (22)	2 (25)	4 (4)
schwarz o. afro-amerikanisch	1 (13)	1 (14)	3 (4)	3 (4)	0	0	1 (11)	1 (13)	4 (4)
weiß	6 (75)	5 (71)	71 (88)	69 (90)	17 (81)	13 (81)	6 (67)	5 (63)	94 (85)
andere	1 (13)	1 (14)	6 (7)	5 (6)	3 (14)	2 (13)	0	0	9 (8)
<i>Region, n (%)</i>									
USA	8 (100)	7 (100)	81 (100)	77 (100)	21 (100)	16 (100)	8 (89)	7 (88)	110 (99)
Israel	0	0	0	0	0	0	1 (11)	1 (13)	1 (1)
<i>ECOG-PS, n (%)</i>									
0	4 (50)	4 (57)	29 (36)	28 (36)	12 (57)	10 (63)	4 (44)	4 (50)	45 (41)
1	4 (50)	3 (43)	52 (64)	49 (64)	9 (43)	6 (38)	5 (56)	4 (50)	66 (59)
<i>Lymphom-Entität bewertet durch Prüfarzt, n (%)</i>									
DLBCL	8 (100)	7 (100)	81 (100)	77 (100)	0	0	0	0	81 (73)
TFL	0	0	0	0	21 (100)	16 (100)	0	0	9 (8)
PMBCL	0	0	0	0	0	0	9 (100)	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 (67)	14 (88)	6 (67)	6 (75)	84 (76)
DLBCL	6 (75)	6 (86)	63 (78)	63 (82)	4 (19)	4 (25)	2 (22)	2 (25)	69 (62)
TFL	0	0	0	0	9 (43)	9 (56)	0	0	9 (8)
PMBCL	0	0	0	0	0	0	4 (44)	4 (50)	4 (4)
Andere	1 (13)	1 (14)	1 (1)	1 (1)	1 (5)	1 (6)	0	0	2 (2)
<i>Krankheitsstadium bei Studienbeginn, n (%)</i>									
I	2 (25)	2 (29)	2 (2)	2 (3)	0	0	2 (22)	2 (25)	4 (4)
II	2 (25)	1 (14)	10 (12)	8 (10)	1 (5)	1 (6)	2 (22)	2 (25)	13 (12)
III	2 (25)	2 (29)	20 (25)	20 (26)	11 (52)	8 (50)	0	0	31 (28)
IV	2 (25)	2 (29)	49 (60)	47 (61)	9 (43)	7 (44)	5 (56)	4 (50)	63 (57)
<i>Vorhandene B-Symptomatik¹, n (%)</i>									
Ja	1 (13)	1 (14)	7 (9)	7 (9)	2 (10)	2 (13)	2 (22)	1 (13)	11 (10)
Nein	7 (88)	6 (86)	74 (91)	70 (91)	19 (90)	14 (88)	7 (78)	7 (88)	100 (90)
<i>Beteiligung der Milz, n (%)</i>									
Ja	2 (25)	2 (25)	13 (16)	13 (17)	0	0	0	0	13 (12)
Nein	6 (75)	5 (71)	68 (84)	64 (83)	21 (100)	16 (100)	9 (100)	8 (100)	98 (88)
<i>Extranodale Erkrankung, n (%)</i>									
Ja	4 (50)	4 (57)	58 (72)	54 (70)	11 (52)	9 (56)	8 (89)	7 (88)	77 (69)
Nein	4 (50)	3 (43)	23 (28)	23 (30)	10 (48)	7 (44)	1 (11)	1 (13)	34 (31)
<i>Große Tumormasse, n (%)</i>									
Ja	0	0	14 (17)	14 (18)	4 (19)	3 (19)	0	0	18 (16)
Nein	8 (100)	7 (100)	67 (83)	63 (82)	17 (81)	13 (81)	9 (100)	8 (100)	93 (84)

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>Knochenmarks- beteiligung²⁾, 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)	11 (52) ³⁾	11 (69)	7 (78) ³⁾	7 (88)	86 (77) ³⁾
Positiv	1 (13) ³⁾	1 (14)	8 (10) ³⁾	8 (10)	4 (19) ³⁾	3 (19)	1 (11) ³⁾	1 (13)	10 (9) ³⁾
Nicht beurteilt	0	0	4 (5) ³⁾	4 (5)	k. A. ³⁾	2 (13)	k. A. ³⁾	0	k. A. ³⁾
<i>IPI bei Studienbeginn, n (%)</i>									
0	1 (13)	1 (14)	2 (2)	2 (3)	0	0	0	0	2 (2)
1	3 (38)	2 (29)	14 (17)	13 (17)	6 (29)	6 (38)	4 (44)	4 (50)	24 (22)
2	2 (25)	2 (29)	27 (33)	25 (32)	5 (24)	2 (13)	2 (22)	2 (25)	34 (31)
3	1 (13)	1 (14)	23 (28)	22 (29)	5 (24)	4 (25)	3 (33)	2 (25)	31 (28)
4	1 (13)	1 (14)	15 (19)	15 (19)	5 (24)	4 (25)	0	0	20 (18)
<i>Therapierefraktärität, n (%)</i>									
Primär refraktär (Erstlinienth.)	0	0	3 (4)	2 (3)	0	0	0	0	3 (3)
Gegenüber ≥ 2 Therapielinien	4 (50)	3 (43)	62 (77)	59 (77)	17 (81)	13 (81)	7 (78)	6 (75)	86 (77)
Rezidiv nach ASCT	4 (50)	4 (57)	16 (20)	16 (21)	4 (19)	3 (19)	2 (22)	2 (25)	22 (20)
<i>Anzahl der vorangegangenen Chemo-Therapie-Regime, n (%)</i>									
1	0	0	3 (4) ¹⁾	2 (3) ¹⁾	0	0	0	0	3 (3) ¹⁾
2	1 (13)	1 (14)	27 (33)	26 (34)	1 (5)	1 (6)	3 (33)	2 (25)	31 (28)
3	4 (50)	4 (57)	21 (26)	22 (29)	6 (29)	5 (31)	3 (33)	3 (38)	30 (27)
4	1 (13)	1 (14)	21 (26)	20 (26)	7 (33)	6 (38)	2 (22)	2 (25)	30 (27)
5	2 (25)	1 (14)	4 (5)	4 (5)	3 (14)	1 (6)	1 (11)	1 (13)	8 (7)
> 5	0	0	5 (6)	3 (4)	4 (19)	3 (19)	0	0	9 (8)

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>Vorangehende ASCT, n (%)</i>										
Ja	4 (50)	4 (57)	18 (22)	18 (23)	6 (29)	5 (31)	2 (22)	2 (25)	26 (23)	
Nein	4 (50)	3 (43)	63 (78)	59 (77)	15 (71)	11 (69)	7 (78)	6 (75)	85 (77)	
<i>Vorangehende Platin-basierte Therapie, n (%)</i>										
Ja	7 (88)	6 (86)	70 (86)	67 (87)	19 (90)	14 (88)	9 (100)	8 (100)	98 (88)	
Nein	1 (13)	1 (14)	11 (14)	10 (13)	2 (10)	2 (13)	0	0	13 (12)	
<i>Tumorlast (SPD) in mm²</i>										
N (%)	7 (88)	7 (100)	77 (95)	77 (100)	18 (86)	16 (100)	8 (89)	8 (100)	103 (93)	
Mittelwert (StD)	2.704 (2.292)	2.704 (2.292)	4.937 (4.050)	4.937 (4.050)	6.236 (5.925)	6.069 (6.247)	3.927 (2.619)	3.927 (2.619)	5.077 (4.342)	
Median	2.457	2.457	3.897	3.897	3.579	3.174	3.326	3.326	3.790	
(min; max)	(320; 6.062)	(320; 6.062)	(171; 19.201)	(171; 19.201)	(732; 23.297)	(732; 23.297)	(1.286; 9.309)	(1.286; 9.309)	(171; 23.297)	

¹⁾ Axicabtagen-Ciloleucel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Es wurden in der Studie ZUMA-1 allerdings auch Studienteilnehmer mit einem vorangegangenen Chemo-Therapie-Regime 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. Auch die nachgelieferten Unterlagen des pU haben keine Definition enthalten und enthielten wieder andere Werte. Zu den beiden Charakteristika wurden die Werte aus der Nutzenbewertung übernommen mit Ausnahme der Angaben zu TFL (FAS-P.), PMBCL (FAS-P.) und Phase-II-Total (FAS-P.), die aus dem Addendum des Modul 4 übernommen wurden.

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-PS: 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; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Sicherh.-P.: Sicherheitspopulation; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; SPD: Summe der Produkte der Durchmesser; StD: Standardabweichung.

Studienmedikation

Den nachgereichten Unterlagen des pU waren nun auch Informationen zu den Angaben zur Studienmedikation für die Studienteilnehmer mit TFL und PMBCL zu entnehmen.

Alle Studienteilnehmer mit TFL (N = 16) und PMBCL (N = 8) erhielten die gleiche Dosierung der konditionierenden Chemotherapie mit Ausnahme eines Studienteilnehmers mit TFL, der eine abweichend Dosis ($\pm 10\%$) von Cyclophosphamid erhielt. Axicabtagen-Ciloleucel erhielten die Studienteilnehmer mit TFL im Mittel 1,9 bzw. Studienteilnehmer mit PMBCL im Mittel $1,9 \times 10^6$ CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht. Ein Studienteilnehmer mit PMBCL erhielt eine abweichende Dosis ($\pm 10\%$).

Tabelle 5: Angaben zur Studienmedikation in der Studie ZUMA-1 (DCO: 11.08.2018) – Sicherheitspopulation

Studienmedikation in der 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)	1.500 (0)	1.500 (0)	1.489,3 (41,4)	1.500 (0)	1.498 (17)
Median	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500
(min; max)	(1.500; 1.500)	(1.500; 1.500)	(1.329; 1.500)	(1.500; 1.500)	(1.329; 1.500)
Studienteilnehmer, die $\pm 10\%$ der geplanten Dosis erhielten, n (%)	7 (100)	77 (100)	15 (94)	8 (100)	100 (99)
<i>Fludarabin¹⁾, in mg/m²</i>					
Mittelwert (StD)	90 (0)	90 (0)	89,4 (2,2)	90 (0)	89,9 (0,9)
Median	90	90	90	90	90
(min; max)	(90; 90)	(90; 90)	(81; 90)	(90; 90)	(81; 90)
Studienteilnehmer, die $\pm 10\%$ der geplanten Dosis erhielten, n (%)	7 (100)	77 (100)	16 (100)	8 (100)	101 (100)
Axicabtagen-Ciloleucel					
<i>Axicabtagen-Ciloleuce²⁾, in 10⁶ CAR-T-Zellen/kg</i>					
Mittelwert (StD)	1,7 (0,4)	2,0 (0,1)	1,9 (0,2)	1,9 (0,3)	1,9 (0,1)
Median	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
(min; max)	(1,1; 2,0)	(1,7; 2,2)	(1,3; 2,1)	(1,1; 2,0)	(1,1; 2,2)
Studienteilnehmer, die $\pm 10\%$ der geplanten Dosis erhielten, n (%)	5 (71)	77 (100)	16 (100)	7 (88)	100 (99)
<i>Gesamtanzahl³⁾ CAR-T-Zellen $\times 10^6$</i>					
Mittelwert (StD)	134,9 (43,3)	160,1 (32,0)	k. A.	k. A.	160,7 (32,4)
Median	150,0	160,0			165,0
(min; max)	(63,6; 178,0)	(96,0; 200,0)			(75,0; 200,0)
<i>Gesamtanzahl³⁾ infundierter T-Zellen $\times 10^6$</i>					
Mittelwert (StD)	554,4 (216,7)	316,1 (115,8)	k. A.	k. A.	322,4 (111,5)
Median	553,6	295,3			298,5
(min; max)	(257,6; 892,9)	(149,1; 760,5)			(149,1; 760,5)

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

²⁾ Dosis adjustiert am Körpergewicht.

³⁾ Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt der Primäranalyse (DCO: 27.01.2017).

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

Begleitmedikation

Da die Begleitmedikation parallel zu den UE erhoben wurde und die Nachbeobachtungszeit 3 Monate nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel abgeschlossen war, sollten sich keine weiteren Veränderungen im Vergleich zu der ersten Updateanalyse ergeben. Aktualisierte Angaben waren dem Addendum des Studienberichts zur zweiten Updateanalyse nicht zu entnehmen.

Den nachgereichten Unterlagen des pU waren auch Informationen zu den Angaben zur Begleitmedikation für die Studienteilnehmer mit TFL und PMBCL zu entnehmen. Die aktualisierten Angaben (inklusive Daten zur zweiten Updateanalyse) zu den Begleitmedikationen von Interesse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Angaben zur Begleitmedikation von Interesse in der Studie ZUMA-1 (DCO: 11.08.2018) – Sicherheitspopulation

Begleitmedikation von Interesse ¹⁾ in der Studie ZUMA-1 Sicherheitspopulation	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)	20 (26)	5 (31)	1 (13)	26 (26)
zur Behandlung von CRS	1 (14)	6 (8)	2 (13)	0	8 (8)
zur Behandlung von NE	3 (43)	13 (17)	3 (19)	1 (13)	17 (17)
andere Anwendung	2 (29)	12 (16)	3 (19)	0	15 (15)
<i>Tocilizumab, n (%)</i>					
jegliche	6 (86)	32 (42)	9 (56)	2 (25)	43 (43)
zur Behandlung von CRS	2 (29)	18 (23)	1 (6)	0	19 (19)
zur Behandlung von NE	6 (86)	23 (30)	9 (56)	2 (25)	34 (34)
andere Anwendung	0	2 (3)	0	0	2 (2)
<i>Vasopressoren, n (%)</i>					
jegliche	1 (14)	15 (19)	2 (13)	0	17 (17)
zur Behandlung von CRS	1 (14)	12 (16)	1 (6)	0	13 (13)
zur Behandlung von NE	0	0	0	0	0
andere Anwendung	0	3 (4)	2 (13)	0	5 (5)
<i>Andere²⁾, n (%)</i>					
jegliche	1 (14)	1 (1)	0	0	1 (1)
zur Behandlung von CRS	0	1 (1)	0	0	1 (1)
zur Behandlung von NE	0	0	0	0	0
andere Anwendung	1 (14)	1 (1)	0	0	1 (1)
<i>Immunglobuline, n (%)</i>					
jegliche	3 (43)	20 (26)	9 (56)	1 (13)	30 (30)

¹⁾ Medikamente deren Medikation mit der (ersten) Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel begonnen wurde oder danach und bis zur Krankenhausentlassung begonnen wurde. Eine Ausnahme stellen hier Immunglobuline dar. Die Angaben beziehen sich auf die Gabe von Immunglobulinen, die mit der (ersten) Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel begonnen oder danach begonnen wurde.

²⁾ 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; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; NE: neurologische Ereignisse; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom.

5.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) werden die Daten der zweiten Updateanalyse dargestellt.

Neben der zusätzlichen Nachbeobachtungszeit wurden vom pU auch Daten für die separaten Tumor-Entitäten nachgereicht sowie alle fehlenden Angaben zur FAS-Population. Entsprechende Angaben wurden ergänzt.

Bei den Unterlagen zur zweiten Updateanalyse wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich des Endpunktes OS mit der mITT-Population nach 24 Monaten vorgenommen. Die Konfidenzintervalle (KI) zwischen den Subgruppen (ECOG-PS, Alter < 65 vs. \geq 65 Jahre, Tumor-Entität, Refraktäritäts-Status etc.) überlappten bei allen Analysen. Die Subgruppen waren teilweise sehr klein, sodass die Konfidenzintervalle sehr breit waren.

Bei den nachgereichten Unterlagen des pU wurden zudem Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben eingereicht, bei denen Studienteilnehmer ausgeschlossen wurden, die erneut mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen für das mediane Gesamtüberleben sowie die Kaplan-Meier- (KM-)Schätzer zu den Monaten 3, 6, 9, 12, 15, 18 und 24 waren weitgehend vergleichbar (für die FAS- und mITT-Populationen) mit den im Folgenden dargestellten Ergebnissen.

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der zweiten Updateanalyse am 11. August 2018 waren 51 Studienteilnehmer mit DLBCL (Phase I: 5 von 8 Studienteilnehmern und Phase II: 46 von 81 Studienteilnehmern) bezogen auf die FAS-Population verstorben (siehe Tabelle 7). Für Studienteilnehmer mit DLBCL betrug die mediane Dauer des Gesamtüberlebens 15,7 Monate (95%-KI: [11,1; n. e.]) für die FAS-Population.

Neun der 21 Studienteilnehmer (FAS-Population), die an TFL erkrankt sind, sind zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse verstorben. Das mediane Gesamtüberleben wurde für die TFL-Studienteilnehmer noch nicht erreicht (95%-KI: [10,5; n. e.]).

Die KM-Kurven für die FAS-Populationen der Studienteilnehmer mit DLBCL und TFL sind in Abbildung 1 und Abbildung 2 separat dargestellt, die Daten zur mITT-Population in Tabelle 8.

Krankheitsbild PMBCL

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der zweiten Updateanalyse am 11. August 2018 sind 3 von 9 Studienteilnehmern mit PMBCL verstorben (FAS-Population, siehe Tabelle 7). Das mediane Gesamtüberleben wurde für die PMBCL-Studienteilnehmer noch nicht erreicht (95%-KI: [2,9; n. e.]).

Die KM-Kurve für die FAS-Population der Studienteilnehmer mit PMBCL ist in Abbildung 3 dargestellt, die Daten zur mITT-Population in Tabelle 8.

Tabelle 7: Ergebnisse zur Mortalität der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – FAS-Population

Studie 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 (%)	5 (63)	46 (57)	9 (43)	3 (33)	58 (52)
<i>Primäre Todesursache, n (%)</i>					
UE	1 (13)	1 (1)	2 (10)	0 (0)	3 (3)
Krankheitsprogression	4 (50)	42 (52)	5 (24)	2 (22)	49 (44)
Andere Gründe	0 (0)	3 (4)	2 (10)	1 (11)	6 (5)
<i>Todeszeitraum ab Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel, n (%)</i>					
≤ 30 Tage	1 (13)	1 (1)	1 (5)	0 (0)	2 (2)
> 30 Tage bis 3 Monate (92 Tage)	1 (13)	2 (2)	1 (5)	0 (0)	3 (3)
> 3 Monate	2 (25)	39 (48)	4 (19)	2 (22)	45 (41)
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben zu Monat 3, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	95,1 [87,4; 98,1]	76,2 [51,9; 89,3]	88,9 [43,3; 98,4]	91,0 [83,9; 95,0]
Gesamtüberleben zu Monat 6, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	81,5 [71,2; 88,4]	76,2 [51,9; 89,3]	88,9 [43,3; 98,4]	81,1 [72,5; 87,2]
Gesamtüberleben zu Monat 9, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	66,7 [55,3; 75,8]	76,2 [51,9; 89,3]	77,8 [36,5; 93,9]	69,4 [59,9; 77,0]
Gesamtüberleben zu Monat 12, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	56,8 [45,3; 66,7]	66,7 [42,5; 82,5]	66,7 [28,2; 87,8]	59,5 [49,7; 67,9]
Gesamtüberleben zu Monat 15, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	51,9 [40,5; 62,1]	66,7 [42,5; 82,5]	66,7 [28,2; 87,8]	55,9 [46,1; 64,5]
Gesamtüberleben zu Monat 18, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	45,7 [34,6; 56,1]	57,1 [33,8; 74,9]	66,7 [28,2; 87,8]	49,5 [40,0; 58,4]
Gesamtüberleben zu Monat 24, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	43,2 [32,3; 53,6]	57,1 [33,8; 74,9]	66,7 [28,2; 87,8]	47,7 [38,2; 56,7]
KM-Median ³⁾ in Monaten [95%-KI]	- ⁴⁾	15,7 [11,1; n. e.]	n. e. [10,5; n. e.]	n. e. [2,9; n. e.]	17,4 [11,6; n. e.]

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

²⁾ Berechnete Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient zum gegebenen Zeitpunkt ereignisfrei ist, also noch lebt.

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 Endpunkts Sicherheit erfasst. KM-Schätzer für das Gesamtüberleben wurden nicht berichtet und waren auch nicht das Ziel der Phase I.

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. e.: nicht erreicht; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

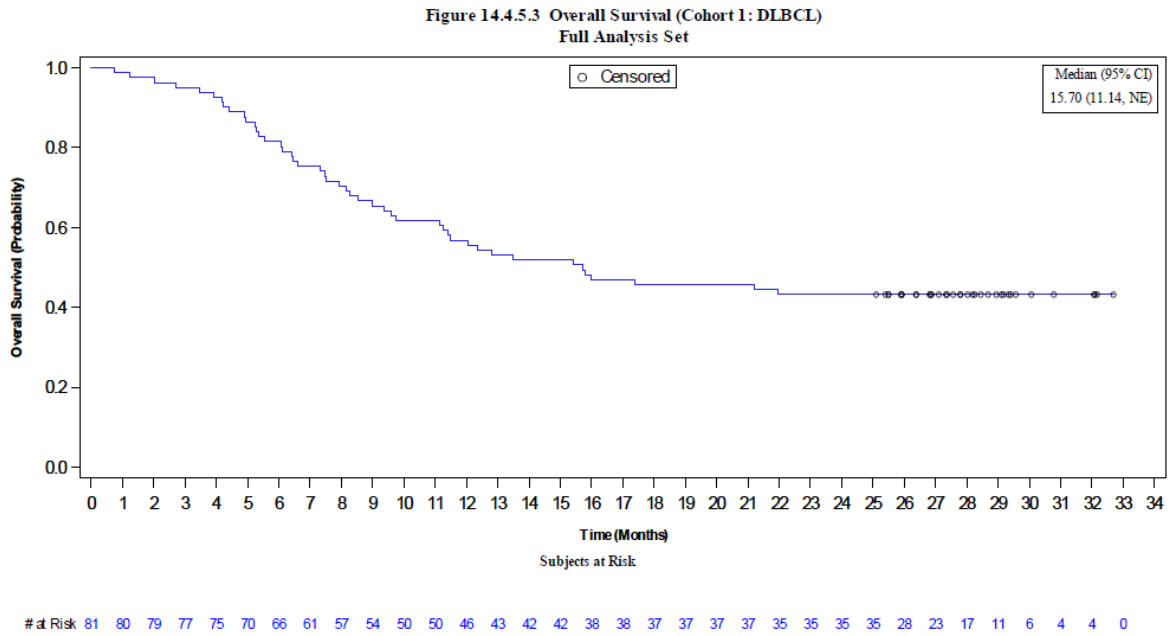


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Studienteilnehmer mit DLBCL – FAS-Population (DCO: 11.08.2018) [4]

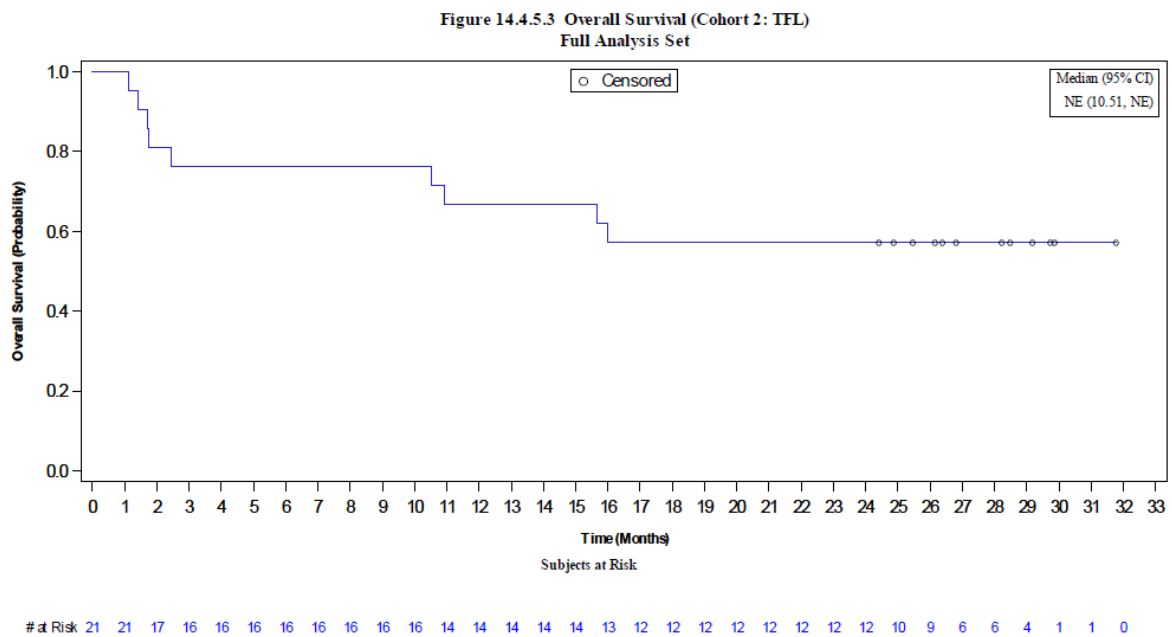


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Studienteilnehmer mit TFL – FAS-Population (DCO: 11.08.2018) [4]

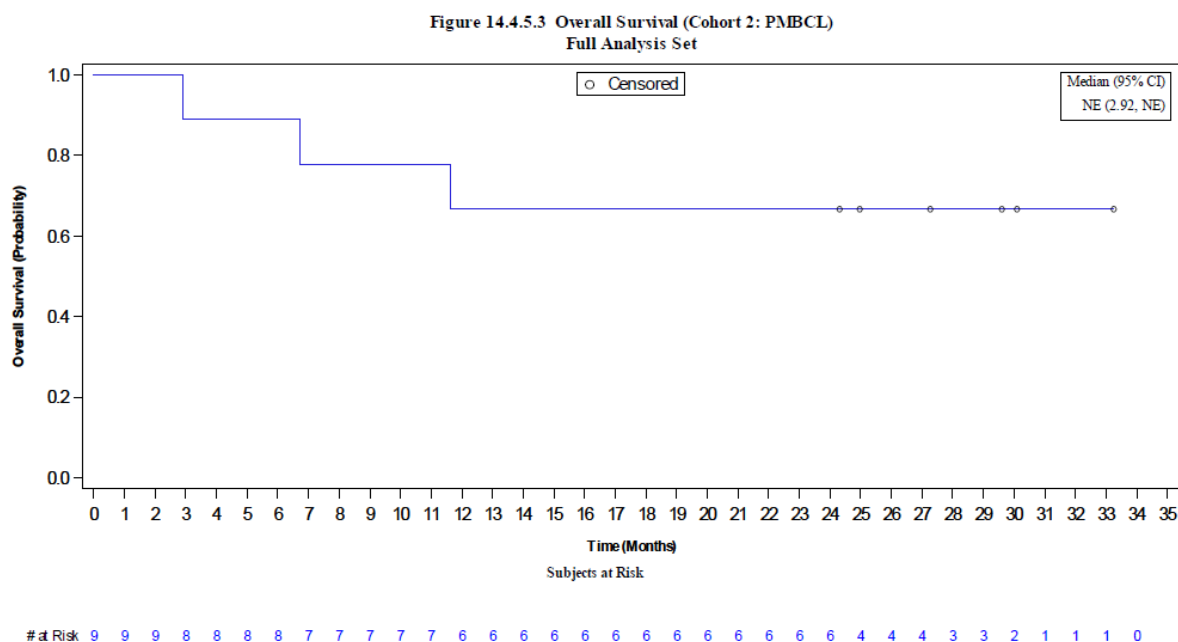


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Studienteilnehmer mit PMBCL – FAS-Population (DCO: 11.08.2018) [4]

Tabelle 8: Ergebnisse zur Mortalität der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – Sicherheits- bzw. mITT-Population

Studie ZUMA-1 Sicherheits- 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)	42 (55)	6 (38)	2 (25)	50 (50)
<i>Primäre Todesursache, n (%)</i>					
UE	1 (14)	1 (1)	2 (13)	0	3 (3)
Krankheitsprogression	3 (43)	39 (51)	3 (19)	1 (13)	43 (43)
Andere Gründe	0	2 (3)	1 (6)	1 (13)	4 (4)
<i>Todeszeitraum ab Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel, n (%)</i>					
≤ 30 Tage	1 (14)	1 (1)	1 (6)	0	2 (2)
> 30 Tage bis 3 Monate (92 Tage)	1 (14)	2 (3)	1 (6)	0	3 (3)
> 3 Monate	2 (29)	39 (51)	4 (25)	2 (25)	45 (45)
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben zu Monat 3, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	96,1 [88,4; 98,7]	87,5 [58,6; 96,7]	100,0 [n .e.; n .e.]	95,0 [88,5; 97,9]
Gesamtüberleben zu Monat 6, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	76,6 [65,5; 84,6]	87,5 [58,6; 96,7]	87,5 [38,7; 98,1]	79,2 [69,9; 85,9]
Gesamtüberleben zu Monat 9, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	63,6 [51,9; 73,3]	87,5 [58,6; 96,7]	87,5 [38,7; 98,1]	69,3 [59,3; 77,3]

Studie ZUMA-1 Sicherheits- 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)
Gesamtüberleben zu 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]
Gesamtüberleben zu Monat 15, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	50,6 [39,0; 61,1]	68,8 [40,5; 85,6]	75,0 [31,5; 93,1]	55,4 [45,2; 64,5]
Gesamtüberleben zu Monat 18, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	48,1 [36,6; 58,6]	62,5 [34,9; 81,1]	75,0 [31,5; 93,1]	52,5 [42,3; 61,7]
Gesamtüberleben zu Monat 24, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	45,5 [34,1; 56,1]	62,5 [34,9; 81,1]	75,0 [31,5; 93,1]	50,5 [40,4; 59,7]
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-Ciloleucel erhalten haben. 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. Da alle Studienteilnehmer mindestens eine Dosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben, entspricht die Sicherheitspopulation der mITT-Population.

²⁾ Berechnete Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient zum gegebenen Zeitpunkt ereignisfrei ist, also noch lebt.

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 Endpunkts Sicherheit erfasst. KM-Schätzer für das Gesamtüberleben wurden nicht berichtet und waren auch nicht das Ziel der Phase I.

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; n. e.: nicht erreicht; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

5.3 Morbidität

Objektive Ansprechrare

Wie bereits in der Nutzenbewertung dargelegt wurde, ist der Endpunkt objektive Ansprechrare (ORR) nicht bewertungsrelevant, wird als primärer Endpunkt der Studie ZUMA-1 dennoch ergänzend dargestellt.

Die Daten zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) entsprachen weitgehend den Ergebnissen der ersten Updateanalyse hinsichtlich der Studienteilnehmer mit DLBCL. Zusätzlich wurden vom pU Daten für die separaten Tumor-Entitäten (TFL und PMBCL) nachgereicht, die vorher nicht vorlagen.

Krankheitsbild TFL

Für das Krankheitsbild der TFL lag zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse am 11. August 2018 die ORR bewertet durch den Prüfarzt in der FAS-Population bei 76 % (95%-KI: [53; 92]) und in der mITT-Population bei 88 % (95%-KI: [62; 98]). Hinsichtlich der ORR bewertet durch den zentralen Gutachter lag die ORR in der FAS-Population bei 67 % (95%-KI: [43; 85]) und in der mITT-Population bei 88 % (95%-KI: [62; 98]). Siehe auch Tabelle 9 und Tabelle 10.

Krankheitsbild PMBCL

Für Studienteilnehmer mit PMBCL lag zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse die ORR bewertet durch den Prüfarzt in der FAS-Population bei 67 % (95%-KI: [30; 93]) und in der mITT-Population bei 75 % (95%-KI: [35; 97]). Hinsichtlich der ORR bewertet durch den zentralen Gutachter lag die

ORR in der FAS-Population bei 78 % (95%-KI: [40; 97]) und in der mITT-Population bei 88 % (95%-KI: [47; 100]). Siehe auch Tabelle 9 und Tabelle 10.

Tabelle 9: Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – FAS-Population

Studie 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)	16 (76)	6 (67)	86 (77)
Studienteilnehmer mit CR ²⁾	41 (51)	14 (67)	6 (67)	61 (55)
Studienteilnehmer mit PR ²⁾	23 (28)	2 (10)	0 (0)	25 (23)
ORR ²⁾ , in Prozent [95%-KI] ³⁾	79 [69; 87] ⁵⁾	76 [53; 92] ⁵⁾	67 [30; 93] ⁶⁾	77 [69; 85] ⁵⁾
ORR bewertet durch den zentralen Gutachter				
Studienteilnehmer mit objektivem Ansprechen ⁴⁾ (CR oder PR), n (%)	54 (67)	14 (67)	7 (78)	75 (68)
Studienteilnehmer mit CR ⁴⁾	39 (48)	10 (48)	6 (67)	55 (50)
Studienteilnehmer mit PR ⁴⁾	15 (19)	4 (19)	1 (11)	20 (18)
ORR ⁴⁾ , in Prozent [95%-KI] ³⁾	67 [55; 77] ⁵⁾	67 [43; 85] ⁵⁾	78 [40; 97] ⁷⁾	68 [58; 76] ⁵⁾

¹⁾ Die Stichprobengröße bezieht sich auf die FAS-Population, die alle eingeschlossenen Studienteilnehmer umfasst. 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 $p < 0,0001$.

⁶⁾ 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 $p = 0,0031$.

⁷⁾ 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 $p = 0,0003$.

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

Tabelle 10: Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – mITT-Population

Studie 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 objektiven 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⁾	88 [62; 98] ⁵⁾	75 [35; 97] ⁶⁾	83 [74; 90] ⁵⁾

Studie 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 zentralen Gutachter				
Studienteilnehmer mit objektiven Ansprechen ⁴⁾ (CR oder PR), n (%)	54 (70)	14 (88)	7 (88)	75 (74)
Studienteilnehmer mit CR ⁴⁾	39 (51)	10 (63)	6 (75)	55 (54)
Studienteilnehmer mit PR ⁴⁾	15 (19)	4 (25)	1 (13)	20 (20)
ORR ⁴⁾ , in Prozent [95%-KI] ³⁾	70 [59; 80] ⁵⁾	88 [62; 98] ⁵⁾	88 [47; 100] ⁵⁾	74 [65; 82] ⁵⁾

¹⁾ Die Stichprobengröße bezieht sich auf die mITT-Population. 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.

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 $p < 0,0001$.

⁶⁾ 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 $p < 0,0012$.

Abkürzungen: CR: vollständiges Ansprechen; DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; ORR: objektive Ansprechrate; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; PR: partielles Ansprechen; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom.

5.4 Lebensqualität

Lebensqualität wurde in der Studie ZUMA-1 bei den Kohorten 1 und 2 nicht erfasst.

5.5 Sicherheit

Für den Endpunkt Sicherheit wurden vom pU sowohl Daten aus der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) als auch Daten zu den separaten Tumor-Entitäten (TLF und PMBCL) nachgereicht. Dementsprechend wurden die Daten zur Sicherheit ergänzt und dargestellt.

Bei der Darstellung der unerwünschten Ereignisse wurden in den Unterlagen des pU die Daten wie folgt zusammengefasst:

- Studienteilnehmer mit UE (unterteilt nach Schweregrad mit CTCAE)
- Studienteilnehmer mit UE (unterteilt nach Schweregrad mit CTCAE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) unterteilt nach Studienabschnitten
- Studienteilnehmer mit UE operationalisiert nach Begriffscluster der Systemorganklassen und Preferred Terms (unterteilt nach Schweregrad mit CTCAE)
- Studienteilnehmer mit SUE
- Studienteilnehmer mit UE von speziellem Interesse: nochmals unterteilt in UE mit identifiziertem Risiko (u. a. das Zytokin-Freisetzungssyndrom, neurologische Ereignisse und Infektionen), potentielltem Risiko (u. a. Autoimmunerkrankungen) und andere UE von besonderem Interesse (u. a. zerebrales Ödem)

Darüber hinaus wurden vom pU gezielte UE definiert. Diese umfassten neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten. Allerdings wurden diese weder noch einmal separat definiert (z. B. welche Ergebnisse genau von hämatologischen Ereignissen umfasst sind) noch separat dargestellt.

Im Vergleich zur ersten Updateanalyse sollten sich die bereits in der Nutzenbewertung dargestellten UE lediglich hinsichtlich der gezielten (S)UE unterscheiden. Dies liegt darin begründet, dass die UE systematisch bis Monat 3 nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel aufgezeichnet wurden. Diese 3 Monate waren von allen Studienteilnehmern bereits in der ersten Updateanalyse (wie in der Nutzenbewertung dargestellt) abgeschlossen. Die gezielten (S)UE wurden bis Monat 24 erfasst. Da bei der zweiten Updateanalyse alle Studienteilnehmer mindestens 24 Monate nachbeobachtet wurden, sollte die Erfassung der UE mit der zweiten Updateanalyse abgeschlossen sein.

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag für Phase I bei 18,1 Monaten (Teilnehmer mit DLBCL) und für Phase II bei 17,9 Monaten (nähere Angaben siehe Tabelle 3). Den Unterlagen des pU konnte nicht entnommen werden, wieviel Probanden vorzeitig aus der Aufzeichnung der UE ausschieden, was bereits in der Nutzenbewertung adressiert wurde. Der pU hat im Rahmen seiner Stellungnahme darauf hingewiesen, dass die Anzahl der Studienteilnehmer, die vorzeitig aus der Aufzeichnung der UE ausgeschieden sind, sich durch die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben erklären lassen. Studienteilnehmer konnten aus der Aufzeichnung für die UE ausscheiden, wenn beispielsweise ein Krankheitsprogress vorlag oder ein Nicht-Ansprechen (in dem Fall wurden die Teilnehmer direkt der 3-Monats-Visite zugewiesen). Aus den Daten zum progressionsfreien Überleben (Anzahl von Patienten, die zu bestimmten Zeitpunkten noch progressionsfrei waren) geht nicht hervor, bei wie vielen Studienteilnehmern die Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel nicht angesprochen hat. Aus den Daten zum besten Ansprechen geht hingegen hervor, dass 17 Studienteilnehmer (Zeitpunkt zweite Updateanalyse) eine stabile Erkrankung als bestes Ansprechen aufwiesen. Dementsprechend liefern die Daten zum progressionsfreien Überleben keine zuverlässige Aussage darüber, wie viele Studienteilnehmer wie lange hinsichtlich der Erfassung der UE nachbeobachtet wurden.

Unerwünschte Ereignisse

Die zusammenfassenden Angaben der UE der zweiten Updateanalyse waren im Wesentlichen mit den Angaben der ersten Updateanalyse vergleichbar (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Zusammenfassung der UE in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – Sicherheitspopulation

Patienten mit mindestens einem ... <i>n (%)</i>	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)	76 (99)	15 (94)	8 (100)	99 (98)
SUE ¹⁾	5 (71)	42 (55)	9 (56)	4 (50)	55 (54)

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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; (S)UE: (schwerwiegendes/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse während der Studienabschnitte

Aus den vom pU nachgereichten Unterlagen ging eine zeitliche Einteilung der UE in Studienabschnitte hervor. Dabei wurden die Studienteilnehmer für ein spezifisch auftretendes UE nur einmal je Studienabschnitt erfasst. Treten bei einem Studienteilnehmer z. B. Kopfschmerzen am Tag der Leukapherese und nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel auf, so wurde in jedem Studienabschnitt jeweils ein entsprechendes Ereignis für diesen Studienteilnehmer erfasst.

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Im zeitlichen Zusammenhang mit der Leukapherese traten bei über der Hälfte der Studienteilnehmer mit DLBCL unerwünschte Ereignisse auf (Phase I: n = 4 (57 %), Phase II: n = 55 (71 %)), davon erlitten ca. 30 % der Studienteilnehmer mit DLBCL einen Schweregrad ≥ 3 (Phase I: n = 2 (29 %), Phase II: n = 25 (32 %)). Im Studienabschnitt ab der konditionierenden Chemotherapie bis Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erlitt die Mehrheit der Studienteilnehmer mit DLBCL ein UE (Phase I: n = 6 (86 %), Phase II: n = 67 (87 %)), über die Hälfte der Studienteilnehmer erlitt ein UE \geq Grad 3 (Phase I: n = 4 (57 %), Phase II: n = 42 (55 %)). In dem Abschnitt ab Beginn der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel bis 3 Monate nach Infusion erlitten fast alle Studienteilnehmer ein UE bzw. fast alle Studienteilnehmer ein UE \geq Grad 3 (Phase I: n = 7 (100 %), Phase II: n = 75 (97 %)). Siehe auch Tabelle 12.

Bezüglich der Studienteilnehmer mit TFL trat im zeitlichen Zusammenhang mit der Leukapherese bei 10 Studienteilnehmern (63 %) ein UE auf, davon erlitten 2 Studienteilnehmer einen Schweregrad ≥ 3 (13 %). Im Studienabschnitt ab der konditionierenden Chemotherapie bis Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erlitt die Mehrheit der Studienteilnehmer mit TFL ein UE (n = 14 (88 %)), 6 Studienteilnehmer (38 %) erlitten ein UE \geq Grad 3. In dem Abschnitt ab Beginn der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel bis 3 Monate nach Infusion erlitten alle Studienteilnehmer mit TFL ein UE bzw. fast alle Studienteilnehmer ein UE \geq Grad 3 (n = 15 (94 %)). Siehe auch Tabelle 12.

Krankheitsbild PMBCL

Bezüglich der Studienteilnehmer mit PMBCL trat im zeitlichen Zusammenhang mit der Leukapherese bei 4 Studienteilnehmern (50 %) ein UE auf, davon erlitten 2 Studienteilnehmer einen Schweregrad von ≥ 3 (25 %). Im Studienabschnitt ab der konditionierenden Chemotherapie bis Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erlitten alle Studienteilnehmer mit PMBCL ein UE, 2 Studienteilnehmer (25 %) erlitten ein UE \geq Grad 3. In dem Abschnitt ab Beginn der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel bis 3 Monate nach Infusion erlitten alle Studienteilnehmer mit PMBCL ein UE bzw. fast alle Studienteilnehmer ein UE \geq Grad 3 (n = 7 (88 %)). Siehe auch Tabelle 12.

Tabelle 12: Zusammenfassung der UE aufgeteilt nach Studienabschnitten in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – 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 am Tag der Leukapherese und einen Tag danach					
UE	4 (57)	55 (71)	10 (63)	4 (50)	69 (68)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	2 (29)	25 (32)	2 (13)	2 (25)	29 (29)
SUE	0 (0)	9 (12)	1 (6)	2 (25)	12 (12)
UE ab Beginn der konditionierenden Chemotherapie bis Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel					
UE	6 (86)	67 (87)	14 (88)	8 (100)	89 (88)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	4 (57)	42 (55)	6 (38)	2 (25)	50 (50)
SUE	0 (0)	9 (12)	0 (0)	0 (0)	9 (9)
UE ab Beginn der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel bis 3 Monate nach Infusion					
UE	7 (100)	77 (100)	16 (100)	8 (100)	101 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	7 (100)	75 (97)	15 (94)	7 (88)	97 (96)
SUE	3 (43)	33 (43)	9 (56)	3 (38)	45 (45)

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; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

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

Für die UE nach Systemorganklassen und Preferred Terms wurden vom pU sowohl die Daten der zweiten Updateanalyse als auch die Daten der separaten Lymphom-Entitäten nachgereicht.

Die Daten entsprechen weitgehend den Daten aus der ersten Updateanalyse. An einigen Stellen nehmen die UE zu, was für die gezielten UE auch plausibel ist. An einzelnen Stellen wurden jedoch weniger UE in der zweiten Updateanalyse beobachtet als in der ersten Updateanalyse, was nicht ganz nachvollziehbar ist. Der pU begründet diese abnehmenden Zahlen mit der fortlaufenden Prüfung und Überwachung der Studienteilnehmer und der damit assoziierten Neubewertung beim Review der Daten.

Am häufigsten (mehr als 70 % der Studienteilnehmer) traten Erkrankungen folgender Systemorganklassen (nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)) auf: „Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems“ (v. a. Anämie), „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 13.

Tabelle 13: 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 DLBCL (N = 7)		Phase II							
			DLBCL (N = 77)		TFL (N = 16)		PMBCL (N = 8)		Total (N = 101)	
Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	UE Gesamt	UE \geq Grad 3	UE Gesamt	UE \geq Grad 3	UE Gesamt	UE \geq Grad 3	UE Gesamt	UE \geq Grad 3	UE Gesamt	UE \geq Grad 3
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems¹⁾	6 (86)	6 (86)	70 (91)	60 (78)	15 (94)	13 (81)	7 (88)	6 (75)	92 (91)	79 (78)
Anämie	4 (57)	4 (57)	56 (73)	36 (47)	10 (63)	7 (44)	3 (38)	2 (25)	69 (68)	45 (45)
Neutropenie	3 (43)	3 (43)	33 (43)	29 (38)	9 (56)	7 (44)	3 (38)	3 (38)	45 (45)	39 (39)
Thrombozytopenie	2 (29)	2 (29)	29 (38)	20 (26)	5 (31)	3 (19)	2 (25)	-	36 (36)	24 (24)
Febrile Neutropenie	4 (57)	4 (57)	27 (35)	24 (31)	3 (19)	2 (13)	5 (63)	5 (63)	35 (35)	31 (31)
Leukopenie	-	-	17 (22)	15 (19)	2 (13)	2 (13)	-	-	20 (20)	18 (18)
Lymphopenie	-	-	8 (10)	7 (9)	2 (13)	-	-	-	10 (10)	8 (8)
Herzerkrankungen	4 (57)	-	54 (70)	7 (9)	11 (69)	3 (19)	4 (50)	-	69 (68)	10 (10)
Tachykardie	3 (43)	-	31 (40)	-	8 (50)	-	-	-	40 (40)	-
Sinus Tachykardie	-	-	19 (25)	-	-	-	-	-	21 (21)	-
Kammerflattern	-	-	-	-	2 (13)	2 (13)	-	-	-	-
Herzstillstand	-	-	-	-	2 (13)	2 (13)	-	-	-	-
Sinusbradykardie	-	-	-	-	2 (13)	-	-	-	-	-
Augenerkrankung	-	-	-	-	3 (19)	-	3 (38)	-	12 (12)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (86)	2 (29)	65 (84)	7 (9)	15 (94)	3 (19)	7 (88)	-	87 (86)	10 (10)
Nausea	3 (43)	-	44 (57)	-	9 (56)	-	7 (88)	-	60 (59)	-
Diarrhö	5 (71)	-	34 (44)	-	8 (50)	-	-	-	43 (43)	-
Obstipation	2 (29)	-	22 (29)	-	3 (19)	-	5 (63)	-	30 (30)	-
Erbrechen	3 (43)	-	22 (29)	-	7 (44)	-	5 (63)	-	34 (34)	-
Abdominalschmerz	-	-	12 (16)	-	2 (13)	-	-	-	15 (15)	-
Trockener Mund	2 (29)	-	8 (10)	-	2 (13)	-	-	-	11 (11)	-

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Phase I DLBCL (N = 7)		Phase II							
			DLBCL (N = 77)		TFL (N = 16)		PMBCL (N = 8)		Total (N = 101)	
Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3
Abdominale Distension	-	-	-	-	-	-	2 (25)	-	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (100)	3 (43)	73 (95)	14 (18)	14 (88)	4 (25)	8 (100)	-	95 (94)	19 (19)
Pyrexie	7 (100)	2 (29)	66 (86)	9 (12)	13 (81)	3 (19)	8 (100)	-	87 (86)	13 (13)
Fatigue	5 (71)	-	40 (52)	-	7 (44)	-	5 (63)	-	52 (51)	-
Schüttelfrost	-	-	32 (42)	-	4 (25)	-	3 (38)	-	39 (39)	-
peripheres Ödem	2 (29)	-	17 (22)	-	-	-	-	-	19 (19)	-
Erkrankungen des Immunsystems	3 (43)	-	11 (14)	-	2 (13)	-	2 (25)	-	15 (15)	-
Hypogammaglobulinämie	3 (43)	-	10 (13)	-	2 (13)	-	-	-	13 (13)	-
Infektionen und Infestationen¹⁾	4 (57)	4 (57)	31 (40)	20 (26)	6 (38)	5 (31)	4 (50)	-	41 (41)	26 (26)
Herpes Zoster	2 (29)	-	-	-	2 (13)	-	-	-	-	-
Lungeninfektion	2 (29)	2 (29)	-	5 (6)	-	-	-	-	-	6 (6)
Pneumonie	-	-	-	5 (6)	-	-	-	-	-	7 (7)
Sinusitis	2 (29)	-	-	-	-	-	2 (25)	-	-	-
Harnwegsinfektion	-	-	-	-	2 (13)	-	-	-	-	-
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrenstechnische Komplikationen	4 (57)	-	11 (14)	-	2 (13)	-	-	-	14 (14)	-
Infusionsbedingte Reaktionen	2 (29)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sturz	-	-	-	-	2 (13)	-	-	-	-	-
Untersuchungen	7 (100)	4 (57)	49 (64)	36 (47)	8 (50)	5 (31)	4 (50)	3 (38)	61 (60)	44 (44)
Neutrophilenzahl vermindert	2 (29)	2 (29)	27 (35)	26 (34)	5 (31)	5 (31)	2 (25)	2 (25)	34 (34)	33 (33)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (29)	2 (29)	25 (32)	13 (17)	3 (19)	2 (13)	2 (25)	-	30 (30)	15 (15)
Leukozytenzahl vermindert	2 (29)	2 (29)	23 (30)	22 (29)	5 (31)	4 (25)	3 (38)	3 (38)	31 (31)	29 (29)
Lymphozytenzahl vermindert	2 (29)	2 (29)	14 (18)	14 (18)	3 (19)	3 (19)	3 (38)	3 (38)	20 (20)	20 (20)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Phase I DLBCL (N = 7)		Phase II							
			DLBCL (N = 77)		TFL (N = 16)		PMBCL (N = 8)		Total (N = 101)	
	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3
Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)										
Alanin-Aminotransferase erhöht	3 (43)	-	14 (18)	-	2 (13)	-	3 (38)	-	19 (19)	5 (5)
Gewicht vermindert	-	-	12 (16)	-	3 (19)	-	-	-	16 (16)	-
Aspartat-Aminotransferase erhöht	3 (43)	2 (29)	11 (14)	4 (5)	2 (13)	-	3 (38)	-	16 (16)	5 (5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (100)	5 (71)	66 (86)	30 (39)	14 (88)	7 (44)	6 (75)	-	86 (85)	38 (38)
Verminderter Appetit	5 (71)	-	37 (48)	-	7 (44)	-	6 (75)	-	50 (50)	-
Hypoalbuminämie	2 (29)	-	31 (40)	-	8 (50)	-	2 (25)	-	41 (41)	-
Hypokalzämie	2 (29)	-	29 (38)	5 (6)	9 (56)	-	3 (38)	-	41 (41)	6 (6)
Hypokaliämie	2 (29)	-	26 (34)	-	6 (38)	2 (13)	2 (25)	-	34 (34)	-
Hyponatriämie	4 (57)	2 (29)	23 (30)	10 (13)	8 (50)	-	3 (38)	-	34 (34)	10 (10)
Hypophosphatämie	3 (43)	2 (29)	22 (29)	14 (18)	5 (31)	3 (19)	-	-	28 (28)	18 (18)
Hyperglykämie	-	-	14 (18)	4 (5)	4 (25)	-	2 (25)	-	20 (20)	5 (5)
Hypomagnesiämie	2 (29)	-	13 (17)	-	3 (19)	-	2 (25)	-	18 (18)	-
Dehydration	3 (43)	-	-	-	3 (19)	2 (13)	-	-	10 (10)	-
Hypermagnesiämie	-	-	-	-	-	-	2 (25)	-	-	-
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes	6 (86)	-	45 (58)	-	6 (38)	-	5 (63)	-	56 (55)	-
Rückenschmerzen	2 (29)	-	12 (16)	-	-	-	-	-	14 (14)	-
Muskelschwäche	3 (43)	-	11 (14)	-	3 (19)	-	-	-	14 (14)	-
Arthralgie	-	-	10 (13)	-	-	-	-	-	11 (11)	-
Myalgie	3 (43)	-	10 (13)	-	2 (13)	-	-	-	13 (13)	-
Schmerzen in den Extremitäten	-	-	8 (10)	-	2 (13)	-	2 (25)	-	12 (12)	-
Nackenschmerzen	3 (43)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Phase I DLBCL (N = 7)		Phase II							
			DLBCL (N = 77)		TFL (N = 16)		PMBCL (N = 8)		Total (N = 101)	
Patienten mit mindestens einem Ereignis <i>n</i> (%)	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	-	-	-	6 (8)	2 (13)	-	-	-	10 (10)	7 (7)
B-Zell-Lymphom	-	-	-	4 (5)	-	-	-	-	-	-
Erkrankungen des Nervensystems¹⁾	7 (100)	4 (57)	62 (81)	20 (26)	14 (88)	7 (44)	8 (100)	2 (25)	84 (83)	29 (29)
Kopfschmerz	3 (43)	-	35 (45)	-	7 (44)	-	5 (63)	-	47 (47)	-
Enzephalopathie	5 (71)	3 (43)	28 (36)	17 (22)	6 (38)	4 (25)	-	-	35 (35)	22 (22)
Tremor	4 (57)	-	23 (30)	-	5 (31)	-	-	-	29 (29)	-
Aphasie	-	-	14 (18)	6 (8)	3 (19)	-	-	-	18 (18)	8 (8)
Schwindel	-	-	12 (16)	-	7 (44)	-	3 (38)	-	22 (22)	-
Somnolenz	3 (43)	2 (29)	11 (14)	6 (8)	3 (19)	-	-	-	15 (15)	7 (7)
Dysarthrie	-	-	-	-	-	-	2 (25)	-	-	-
Aufmerksamkeitsstörung	-	-	-	-	2 (13)	-	-	-	-	-
Gedächtnisstörung	-	-	-	-	2 (13)	-	-	-	-	-
Psychiatrische Erkrankungen	3 (43)	-	39 (51)	10 (13)	7 (44)	3 (19)	3 (38)	-	49 (49)	14 (14)
Verwirrter Zustand	-	-	20 (26)	7 (9)	6 (38)	2 (13)	2 (25)	-	28 (28)	10 (10)
Angstzustände	-	-	11 (14)	-	3 (19)	-	-	-	15 (15)	-
Schlaflosigkeit	-	-	9 (12)	-	-	-	2 (25)	-	12 (12)	-
Agitiertheit	-	-	-	-	2 (13)	2 (13)	-	-	-	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	26 (34)	5 (6)	3 (19)	2 (13)	2 (25)	-	31 (31)	7 (7)
akute Nierenschädigung	-	-	-	4 (5)	-	-	-	-	-	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	-	-	-	-	-	-	3 (38)	-	-	-

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Phase I DLBCL (N = 7)		Phase II							
			DLBCL (N = 77)		TFL (N = 16)		PMBCL (N = 8)		Total (N = 101)	
Patienten mit mindestens einem Ereignis <i>n</i> (%)	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3	UE Gesamt	UE ≥ Grad 3
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	6 (86)	4 (57)	54 (70)	13 (17)	11 (69)	-	7 (88)	2 (25)	72 (71)	16 (16)
Hypoxie	4 (57)	3 (43)	25 (32)	9 (12)	4 (25)	-	-	-	30 (30)	9 (9)
Husten	2 (29)	-	22 (29)	-	5 (31)	-	2 (25)	-	29 (29)	-
Atemnot	3 (43)	-	14 (18)	-	3 (19)	-	3 (38)	2 (25)	20 (20)	-
Pleuraerguss	3 (43)	-	12 (16)	-	-	-	-	-	14 (14)	-
Oropharyngealer Schmerz	2 (29)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lungenödem	2 (29)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	-	-	26 (34)	-	3 (19)	-	3 (38)	-	32 (32)	-
Hautausschlag	-	-	-	-	2 (13)	-	-	-	-	-
Gefäßerkrankungen	3 (43)	-	55 (71)	14 (18)	9 (56)	4 (25)	5 (63)	-	69 (68)	19 (19)
Hypotonie	3 (43)	-	46 (60)	11 (14)	9 (56)	3 (19)	5 (63)	-	60 (59)	14 (14)
Hypertonie	-	-	11 (14)	5 (6)	4 (25)	2 (13)	-	-	16 (16)	8 (8)

¹⁾ Die Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 19.0). Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den CTCAE des National Cancer Institute (Version 4.03). Die verwendeten Versionen können variieren, da stets die aktuellen Versionen verwendet wurden. UE beziehen sich auf therapiebedingte UE, definiert 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.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 10 % und ≤ 1 Studienteilnehmer bzw. < 5 % und ≤ 1 Studienteilnehmer bei UE CTCAE-Grad ≥ 3; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; 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

Aus den nachgereichten Unterlagen des pU konnten die SUE nach Preferred Terms (MedDRA) für die Lymphom-Entitäten separat extrahiert sowie die Daten mit der zweiten Updateanalyse aktualisiert werden.

Insgesamt waren die häufigsten SUE bei Studienteilnehmern „Enzephalopathie“, „Pyrexie“, „Lungeninfektion“, „Pneumonie“, „Verwirrter Zustand“ und „Febrile Neutropenie“. Details sind in Tabelle 14 zu finden.

Tabelle 14: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Studienteilnehmer nach Preferred Terms zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – Sicherheitspopulation

MedDRA Preferred Term	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)					
Jegliches SUE	5 (71)	42 (55)	9 (56)	4 (50)	55 (54)
Enzephalopathie	-	16 (21)	2 (13)	-	19 (19)
Pyrexie	-	7 (9)	-	-	8 (8)
Verwirrter Zustand	-	-	-	-	5 (5)
Febrile Neutropenie	-	5 (6)	-	-	5 (5)
B-Zell-Lymphom	-	4 (5)	-	-	-
Lungeninfektion	2 (29)	5 (6)	-	-	6 (6)
Pneumonie	-	4 (5)	-	-	6 (6)
Agitiertheit	-	-	2 (13)	-	-
Herzstillstand	-	-	2 (13)	-	-

Abkürzungen: -: Inzidenz $< 5\%$ und ≤ 1 Studienteilnehmer; DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

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. Nähere Erläuterungen zur Operationalisierung finden sich in der Nutzenbewertung (Kapitel 2.5.2).

Die nachgereichten Unterlagen beziehen sich auf den Datenschnitt der zweiten Updateanalyse. Außerdem konnten Daten zu den einzelnen Lymphom-Entitäten TFL und PMBCL dargestellt werden.

Im Vergleich zur ersten Updateanalyse entfiel bei der Darstellung der UE von speziellem Interesse der Test auf den Antikörper gegen bovines Serumalbumin, da dieser Test mit der Protokolländerung vom 18. Dezember 2017 (Protokollversion 1.0, Amendment #6) entfernt wurde.

UE mit identifiziertem Risiko

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

Bezüglich der Zytopenien (Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien) wurde nochmal unterschieden in Zytopenien und anhaltende Zytopenien. Anhaltende Zytopenien wurden bei der Ergebnisdarstellung der zweiten Updateanalyse definiert als konsekutive andauernde Grad-3-Zytopenien mit einer Mindestdauer von ≥ 30 Tagen.

Bezüglich der B-Zell-Aplasie lagen keine Daten separat nach Tumor-Entitäten vor. Im zweiten Update des Studienberichts (24-Monats-Datenschnitt) wurden die Daten der Studie ZUMA-1 zusammengefasst dargestellt. Der Endpunkt wurde nicht bei allen Studienteilnehmern erhoben. Insgesamt 96 der 108 Teilnehmer (89 %) der Sicherheitspopulation (Phase I und II) wurden getestet. Die Rücklaufquote lag bei Baseline (75 % (n = 81)) und zu Monat 3 (77 % (n = 83)) über 70 %. Zu Baseline waren bei 50 Studienteilnehmern (46 %) keine B-Zellen nachweisbar und bei 31 Studienteilnehmern (29 %) waren B-Zellen nachweisbar. Zu Monat 3 waren bei 67 Studienteilnehmern (62 %) keine B-Zellen nachweisbar und bei 16 Studienteilnehmern (15 %) waren B-Zellen nachweisbar.

Hinsichtlich der Infektionen war den Unterlagen des pU keine Unterteilung bezüglich bakterieller, viraler, opportunistischer und anderer Infektionen zu entnehmen, diese wurden in der folgenden Darstellung entfernt. Allerdings lagen die Daten für Infektionen generell vor, die im Folgenden dargestellt werden.

Die Daten zu Hypogammaglobulinämie wurden nach Preferred Terms erfasst und sind bereits in Tabelle 13 berücksichtigt (Phase I: 43 % (n = 3), Phase II: DLBCL 13 % (n = 10), TFL 13 % (n = 2) und PMBCL 6 % (n = 1)).

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Die UE mit identifiziertem Risiko waren bei Studienteilnehmern mit DLBCL zwischen der ersten und zweiten Updateanalyse weitgehend vergleichbar. Bei CRS \geq Grad 3 nahm die Anzahl der Studienteilnehmer von 11 auf 10 (Phase II) im Vergleich zur ersten Updateanalyse ab. Weitere Angaben finden sich in Tabelle 15.

Bei Studienteilnehmern mit TFL waren die generellen Daten zu CRS und neurologischen Ereignissen identisch, darüber hinaus lagen nun Daten zu Zytopenien und Infektionen vor. Thrombozytopenien (50 % (n = 8)), Neutropenien (81 % (n = 13)) und Anämien (63 % (n = 10)) traten bei mindestens der Hälfte der Studienteilnehmer auf. Infektionen traten bei 38 % (n = 6) auf. Siehe auch Tabelle 15.

Krankheitsbild PMBCL

Bei Studienteilnehmern mit PMBCL waren die Daten zu CRS identisch, bei neurologischen Ereignissen erlitt im Vergleich zur ersten Updateanalyse ein weiterer Studienteilnehmer ein Ereignis (50 % (n = 4)). Zusätzlich lagen Daten zu Zytopenien und Infektionen vor. Thrombozytopenien (50 % (n = 4)), Neutropenien (75 % (n = 6)) und Anämien (38 % (n = 3)) traten ebenso wie Infektionen auf (50 % (n = 4)) auf. Siehe auch Tabelle 15.

Tabelle 15: UE¹⁾ von speziellem Interesse für identifizierte Risiken mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Studienteilnehmer in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – Sicherheitspopulation

Patienten mit mindestens einem ... n (%)	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			Total (N = 101)
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)²⁾					
CRS					
Jeglicher Schweregrad²⁾	6 (86)	73 (95)	13 (81)	8 (100)	94 (93)
Schweregrad $\geq 3$²⁾	-	10 (13)	-	-	11 (11)
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 Ereignisse³⁾					
Jegliche neurologischen Ereignisse					
Jeglicher Schweregrad	6 (86)	50 (65)	12 (75)	4 (50)	66 (65)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	4 (57)	22 (29)	6 (38)	3 (38)	31 (31)
Enzephalopathie	5 (71)	28 (36)	6 (38)	-	35 (35)
Tremor	4 (57)	23 (30)	5 (31)	-	29 (29)
Verwirrter Zustand	-	20 (26)	6 (38)	2 (25)	28 (28)
Aphasie	-	14 (18)	3 (19)	-	18 (18)
Somnolenz	3 (43)	11 (14)	3 (19)	-	15 (15)
Agitation	-	6 (8)	2 (13)	-	9 (9)
Gedächtnisstörungen	-	6 (8)	2 (13)	-	8 (8)
Bewusstseinsveränderungen	-	6 (8)	-	-	7 (7)
Dysarthrie	-	-	-	2 (25)	5 (5)
Halluzinationen	-	4 (5)	-	-	-
Krampfanfälle	-	4 (5)	-	-	-
Aufmerksamkeitsstörungen	-	-	2 (13)	-	-
Zytopenien¹⁾					
Thrombozytopenie⁴⁾					
Jeglicher Schweregrad	4 (57)	51 (66)	8 (50)	4 (50)	63 (62)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	4 (57)	33 (43)	5 (31)	-	39 (39)
Thrombozytopenie	2 (29)	29 (38)	5 (31)	2 (25)	36 (36)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (29)	25 (32)	3 (19)	2 (25)	30 (30)
Anhaltende⁵⁾ Thrombozytopenie⁴⁾					
Jeglicher Schweregrad	3 (43)	30 (39)	3 (19)	-	33 (33)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	2 (29)	15 (19)	3 (19)	-	18 (18)
Anhaltende Thrombozytopenie	-	k. A.	k. A.	k. A.	22 (22)
Anhaltende Thrombozytenzahl vermindert	2 (29)	k. A.	k. A.	k. A.	20 (20)

Patienten mit mindestens einem ... n (%)	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
Neutropenie⁶⁾					
Jeglicher Schweregrad	6 (86)	68 (88)	13 (81)	6 (75)	87 (86)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	6 (86)	64 (83)	10 (63)	6 (75)	80 (79)
Neutropenie	3 (43)	33 (43)	9 (56)	3 (38)	45 (45)
Febrile Neutropenie	4 (57)	27 (35)	3 (19)	5 (63)	35 (35)
Neutrophilenzahl vermindert	2 (29)	27 (35)	5 (31)	2 (25)	34 (34)
Anhaltende⁵⁾ Neutropenie⁶⁾					
Jeglicher Schweregrad	-	21 (27)	2 (13)	-	23 (23)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	-	12 (16)	2 (13)	-	14 (14)
Anhaltende Neutropenie	-	k. A.	k. A.	k. A.	19 (19)
Anhaltende febrile Neutropenie	-	k. A.	k. A.	k. A.	-
Anhaltende Neutrophilenzahl vermindert	2 (29)	k. A.	k. A.	k. A.	17 (17)
Anämie⁷⁾					
Jeglicher Schweregrad	4 (57)	56 (73)	10 (63)	3 (38)	69 (68)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	4 (57)	36 (47)	7 (44)	2 (25)	45 (45)
Anämie	4 (57)	56 (73)	10 (63)	3 (38)	69 (68)
Anhaltende⁵⁾ Anämie⁷⁾					
Jeglicher Schweregrad	-	20 (26)	-	-	21 (21)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	-	-	-	-	-
Anhaltende Anämie	-	20 (26)	-	-	21 (21)
Infektionen					
Infektionen⁸⁾					
Jeglicher Schweregrad	4 (57)	31 (40)	6 (38)	4 (50)	41 (41)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	4 (57)	20 (26)	5 (31)	-	26 (26)
Clostridium-difficile-Infektion	-	5 (6)	-	-	5 (5)
Herpes Zoster	2 (29)	-	2 (13)	-	6 (6)
Pneumonie	-	7 (9)	-	-	9 (9)
Lungeninfektion	2 (29)	6 (8)	-	-	7 (7)
Infektion der oberen Atemwege	-	6 (8)	-	-	8 (8)
Harnwegsinfektion	-	6 (8)	2 (13)	-	8 (8)
Sinusitis	-	-	-	2 (25)	5 (5)

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 19.0). Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den CTCAE des National Cancer Institute (Version 4.03). Die verwendeten Versionen können variieren, da stets die aktuellen Versionen verwendet wurden. UE beziehen sich auf therapiebedingte UE, definiert 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⁾ Die Inzidenz und die Einteilung in den Schweregrad als Syndrom erfolgte anhand der CRS Grading Scale nach Lee et al., 2014 [7]; einzelne Symptome, die mit CRS assoziiert waren, wurden anhand des CTCAE-Systems berichtet und der Schweregrad erfasst. Die einzelnen dargestellten Symptome beziehen sich auf den Datenschnitt der ersten Updateanalyse (11.08.2017), da die Symptome nicht nochmal in den nachgereichten Unterlagen des pU aufbereitet wurden. Separate Angaben zu den Lymphom-Entitäten TFL und PMBCL fehlen weiterhin.

³⁾ Neurologische Ereignisse wurden mittels MedDRA Preferred Terms erfasst. Zusätzlich werden die MedDRA-Systemorganklassen „Psychiatrische Erkrankungen“ u. „Erkrankungen des Nervensystems“ geprüft als potentiell neurologisches Ereignis.

⁴⁾ Thrombozytopenie wurde hier mittels des SMQ „Hämatopoetische Thrombozytopenie (narrow search)“ identifiziert.

⁵⁾ Anhaltende Zytopenien (Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien) wurden definiert als die längste konsekutive Grad-3-Zytopenien mit einer Mindestdauer von ≥ 30 Tagen.

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

⁷⁾ Anämie (einschl. aplastische Anämie) wurde hier mittels SMQ „Hämatopoetische Erythropenie (broad search)“ identifiziert.

⁸⁾ Bei den Infektionen war den Unterlagen des pU keine Unterteilung bezüglich bakterieller, viraler, opportunistischer und anderer Infektionen zu entnehmen. Allerdings lagen die Daten für Infektionen generell vor (erfasst mit MedDRA-Systemorgan-
klassen und Preferred Terms für Infektionen und parasitäre Erkrankungen), die übernommen wurden.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 5 % und ≤ 1 Studienteilnehmer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; k. A.: keine Angaben; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; SMQ: Standardisierte MedDRA-Queries; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

UE mit potentielltem Risiko

Hinsichtlich der UE mit potentielltem Risiko (Autoimmunstörungen, sekundäre Malignitäten, Antikörper gegen Anti-FMC63 und Tumorlyse-Syndrom) sind die Ergebnisse weitgehend identisch mit denen der ersten Updateanalyse. Allerdings erlitt ein weiterer Studienteilnehmer (dieser war an TFL erkrankt) eine weitere sekundäre Malignität.

Im Vergleich zur ersten Updateanalyse entfiel der Test auf den Antikörper gegen bovines Serumalbumin aufgrund einer Protokolländerung.

Tabelle 16: UE¹⁾ von speziellem Interesse für potentielle Risiken in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – Sicherheitspopulation

Patienten mit mindestens einem ...	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
Autoimmunstörungen	0	0	0	0	0
Sekundäre Malignitäten	1 (14)	1 (1)	1 (6)	0	2 (2)
<i>Baseline Antikörper gegen Anti-FMC63²⁾</i>					
N	7	75	14	7	96
Positives Testergebnis, n (%)	0	3 (4)	0	0	3 (3)
<i>Post-Baseline Antikörper gegen Anti-FMC63²⁾</i>					
N	6	75	15	7	97
Positives Testergebnis (mit negativem oder keinem Ergebnis zu Baseline), n (%)	0	0	0	0	0
Tumorlyse-Syndrom ³⁾	0	1 (1)	0 ⁴⁾	0	1 (1)

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 19.0). Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den CTCAE des National Cancer Institute (Version 4.03). Die verwendeten Versionen können variieren, da stets die aktuellen Versionen verwendet wurden. UE beziehen sich auf therapiebedingte UE, definiert 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⁾ Anti-FMC63 ist ein Laborparameter.

³⁾ Tumorlyse-Syndrome wurden mittels MedDRA Preferred Terms dokumentiert. Dabei wurde die „narrow version“ des SMQ verwendet.

⁴⁾ 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; er zählt daher nicht zur Sicherheitspopulation und wird hier nicht gezählt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; 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.

UE von besonderem Interesse

Bei den UE von besonderem Interesse waren die Daten gegenüber der ersten Updateanalyse weitgehend identisch. Bei den Studienteilnehmern mit DLBCL wurden in der zweiten Updateanalyse 54 (70 %) statt zuvor 55 Studienteilnehmer (71 %) mit einer kardialen Arrhythmie beobachtet.

Die zusätzlichen Daten zu den Lymphom-Entitäten TFL und PMBCL waren hinsichtlich des zerebralen Ödems, den kardialen Arrhythmien und RCR (Replication Competent Retrovirus) vergleichbar mit den Studienteilnehmern mit DLBCL. Hinsichtlich der Herzinsuffizienz wurde bei TFL und PMBCL eine Inzidenz von weniger als 5 % bzw. ≤ 1 Studienteilnehmer beobachtet.

Tabelle 17: UE¹⁾ von besonderem Interesse (kardiale Arrhythmien, Herzinsuffizienz und RCR) mit Inzidenz ≥ 5 % und > 1 Studienteilnehmer in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) – 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)
Zerebrales Ödem					
Zerebrales Ödem	-	-	-	-	-
Kardiale Arrhythmien					
Kardiale Arrhythmien					
Jeglicher Schweregrad	3 (43)	54 (70)	11 (69)	4 (50)	69 (68)
Schweregrad ≥ 3	-	7 (9)	3 (19)	-	10 (10)
Tachykardie	3 (43)	31 (40)	8 (50)	-	40 (40)
Sinus-Tachykardie	-	19 (25)	-	-	21 (21)
Kammerflimmern	-	7 (9)	2 (13)	-	9 (9)
Sinusbradykardie	-	5 (6)	2 (13)	-	7 (7)
Kammerflattern	-	6 (8)	-	-	6 (6)
Ventrikuläre Arrhythmie	-	-	-	-	5 (5)
Herzstillstand	-	-	2 (13)	-	-
Herzinsuffizienz					
Herzinsuffizienz					
Jeglicher Schweregrad	2 (29)	9 (12)	-	-	9 (9)
Schweregrad ≥ 3	-	5 (6)	-	-	5 (5)
Lungenödem	2 (29)	6 (8)	-	-	6 (6)
Ejektionsfraktion vermindert	-	4 (5)	-	-	-
RCR²⁾					
N	6 (86)	71 (92)	14 (88)	7 (88)	92 (91)
Positives Testergebnis	-	-	-	-	-

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 19.0). Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den CTCAE des National Cancer Institute (Version 4.03). Die verwendeten Versionen können variieren, da stets die aktuellen Versionen verwendet wurden. UE beziehen sich auf therapiebedingte UE, definiert 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⁾ RCR ist ein Laborparameter. Die Testergebnisse zu einem beliebigen Zeitpunkt werden dargestellt. Die Tests wurden bis maximal 12 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel durchgeführt. Keiner der getesteten Studienteilnehmer zeigte ein positives Testergebnis.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 5 % und ≤ 1 Studienteilnehmer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; RCR: Replication Competent Retrovirus; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

6 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

Die nachgereichten Unterlagen des pU beinhalteten unter anderem die Daten der zweiten Updateanalyse (alle Studienteilnehmer konnten 24 nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel nachbeobachtet werden) sowie separate Aufbereitungen der Daten für die Lymphom-Entitäten (DLBCL, TFL und PMBCL). Darüber hinaus legte der pU weitere Informationen zum historischen Vergleich mit der Studie SCHOLAR-1 hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben vor.

Datenschnitt der zweiten Updateanalyse

In dem vorgelegten Datenschnitt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) konnten die Studienteilnehmer 12 Monate länger nachbeobachtet werden als im Datenschnitt der ersten Updateanalyse (DCO: 11.08.2017). Die neu eingereichten Daten sind somit aussagekräftiger.

Es ist davon auszugehen, dass sich die Daten bezogen auf das Gesamtüberleben und dem Auftreten von gezielten UE aufgrund des längeren Follow-ups mit dem neu eingereichten Datenschnitt unterscheiden. Wesentliche Unterschiede, die sich jedoch nicht ohne weiteres erklären lassen, treten allerdings auch für die Baseline-Charakteristik der Analysepopulationen auf. Im Vergleich zur ersten Updateanalyse wurden statt 2 (2 %) nun 3 Studienteilnehmer (3 %) eingeschlossen, die primär refraktär waren (es wurden allerdings keine neuen Studienteilnehmer eingeschlossen). Diese 3 Studienteilnehmer sind nicht vom Anwendungsgebiet umfasst. Des Weiteren nahm die Zahl der erlittenen CRS mit einem Schweregrad von \geq Grad 3 von 12 auf 11 Studienteilnehmer ab. Der pU begründete diese abnehmenden Zahlen mit der fortlaufenden Prüfung und Überwachung der Studienteilnehmer und der damit assoziierten Neubewertung beim Review der Daten. Da der pU diese einzelnen „Datenbankbereinigungen“ nicht begründet hat, bleibt unklar, wie plausibel diese sind.

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben ist anzumerken, dass sich die Überlebensrate zwischen der ersten und zweiten Updateanalyse um etwas mehr als 10 % unterscheidet. So ist davon auszugehen, dass Studienteilnehmer, die nach 12 Monaten noch leben (KM-Schätzer: 59,5 %), auch mit hoher Wahrscheinlichkeit noch nach 24 Monaten (KM-Schätzer: 47,7 %) leben. Dies deutet darauf hin, dass hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Plateau erreicht werden konnte.

Bezugnehmend auf die Unterschiede im Auftreten von UE zwischen den Datenschnitten ist darauf hinzuweisen, dass ausschließlich gezielte UE (dazu gehörten neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten) länger nachbeobachtet wurden. Hinsichtlich dieser UE wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Datenschnitten beobachtet.

Da es sich bei der Studie ZUMA-1 um eine einarmige, unkontrollierte Studie handelt, wird das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt, entsprechend hoch ist die Unsicherheit der Ergebnisse.

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

Die nachgereichten Unterlagen des pU enthielten zu nahezu allen Endpunkten, Ergebnisse separat zu den drei Lymphom-Entitäten DLBCL, TFL und PMBCL.

Während die Studienteilnehmer mit TFL im Durchschnitt ca. vier Jahre älter waren (61,3 Jahre) im Vergleich zu den Studienteilnehmern mit DLBCL (Phase II: 57,1 Jahre), waren die Studienteilnehmer mit PMBCL deutlich jünger (36,4 Jahre). Diese Altersunterschiede waren aufgrund der

Eigenschaften der Lymphom-Entitäten auch zu erwarten (DLBCL: durchschnittliches Erkrankungsalter ca. 70 Jahre, PMBCL durchschnittliches Erkrankungsalter ca. 30–39 Jahre).

Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens liegt die Wahrscheinlichkeit des Überlebens nach 24 Monaten bei Studienteilnehmern mit DLBCL bei 43,2 %, bei Studienteilnehmern mit TFL bei 57,1 % und bei Studienteilnehmern mit PMBCL bei 66,7 %. Hinsichtlich der Sicherheit war die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem UE, einem UE \geq Grad 3 und einem SUE zwischen den drei Krankheitsbildern vergleichbar.

Historischer Vergleich der Studie SCHOLAR-1 hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben

Der pU hat nach der mündlichen Anhörung Unterlagen zum Patientenfluss und den Baseline-Charakteristika für die Vergleichspopulation nachgereicht. Auch bei den neu vorgelegten Analysen sind die Unterschiede im Patientenfluss zwischen FAS- und mITT-Population der Studie SCHOLAR-1 nicht gänzlich nachvollziehbar. Darüber hinaus ergeben sich zwischen den Populationen der Studien ZUMA-1- und SCHOLAR-1 potentiell relevante Unterschiede hinsichtlich des Alters sowie bei der Anzahl der Vortherapien. Weiterhin fehlen Angaben zu möglichen prognostischen Faktoren sowie deren Berücksichtigung in den vorgelegten Analysen. Zusammenfassend ist der historische Vergleich, wie bereits in der Nutzenbewertung vom 1. Februar 2019 adressiert und nochmals anhand der nachgereichten Unterlagen bewertet, weiterhin mit vielen Unsicherheiten behaftet, die sich insbesondere aufgrund der intransparenten Berichterstattung, der fehlenden Nachvollziehbarkeit bezogen auf die Auswahl der SCHOLAR-1-Populationen und bezogen auf die verwendete Methodik für den Vergleich ergeben. Somit kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht nachvollzogen bzw. beurteilt werden, dass der historische Vergleich hinreichend valide ist.

Zusammenfassende Einschätzung

In dem vorgelegten Datenschnitt der zweiten Updateanalyse (DCO: 11.08.2018) konnten die Studienteilnehmer 12 Monate länger nachbeobachtet werden, daher sind die neu eingereichten Daten aussagekräftiger. Dennoch bleibt die Aussagekraft der Studie ZUMA-1 sehr eingeschränkt, da das Verzerrungspotential aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt wird. Der historische Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 ist nicht abschließend beurteilbar und daher kann der Effektschätzer zum Endpunkt Gesamtüberleben nicht herangezogen werden. Daten zur Lebensqualität liegen weiterhin nicht vor.

7 Zusammenfassung der Bewertung

Axicabtagen-Ciloleucel ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem 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 Vergleichbarkeit der vom pU vorgelegten historischen Kontrollpopulation der Studie SCHOLAR-1 ist nicht abschließend beurteilbar und daher kann der Effektschätzer zum Endpunkt Gesamtüberleben nicht herangezogen werden.

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

Tabelle 18: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ZUMA-1 – FAS- und Sicherheitspopulation

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]	5 (63) - ³⁾	46 (57) 15,7 [11,1; n. e.]	9 (43) n. e. [10,5; n. e.]	3 (33) n. e. [2,9; n. e.]	58 (52) 17,4 [11,6; n. e.]
Sicherheit⁴⁾, n (%)	N = 7⁵⁾	N = 77⁵⁾	N = 16⁵⁾	N = 8⁵⁾	N = 101⁵⁾
UE ⁴⁾	7 (100)	77 (100)	16 (100)	8 (100)	101 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ⁴⁾	7 (100)	76 (99)	15 (94)	8 (100)	99 (98)
SUE ⁴⁾	5 (71)	42 (55)	9 (56)	4 (50)	55 (54)
Zytokin-Freisetzungssyndrom ⁶⁾ Jeglicher Schweregrad ⁶⁾ Schweregrad ≥ 3 ⁶⁾	6 (86) -	73 (95) 10 (13)	13 (81) -	8 (100) -	94 (93) 11 (11)
Neurologische Ereignisse ⁴⁾ Jeglicher Schweregrad UE CTCAE-Grad ≥ 3	6 (86) 4 (57)	50 (65) 22 (29)	12 (75) 6 (38)	4 (50) 3 (38)	66 (65) 31 (31)
Thrombozytopenie Jeglicher Schweregrad UE CTCAE-Grad ≥ 3	4 (57) ⁸⁾ 4 (57) ⁸⁾	51 (66) 33 (43)	8 (50) 5 (31)	4 (50) -	63 (62) 39 (39)
Anhaltende ⁷⁾ Thrombozytopenie Jeglicher Schweregrad UE CTCAE-Grad ≥ 3	3 (43) 2 (29)	30 (39) 15 (19)	3 (19) 3 (19)	- -	33 (33) 18 (18)
Neutropenie Jeglicher Schweregrad UE CTCAE-Grad ≥ 3	6 (86) 6 (86)	68 (88) 64 (83)	13 (81) 10 (63)	6 (75) 6 (75)	87 (86) 80 (79)
Anhaltende ⁷⁾ Neutropenie Jeglicher Schweregrad UE CTCAE-Grad ≥ 3	- -	21 (27) 12 (16)	2 (13) 2 (13)	- -	23 (23) 14 (14)

Endpunkt	Phase I DLBCL	Phase II			Total
		DLBCL	TFL	PMBCL	
Anämie					
Jeglicher Schweregrad	4 (57)	56 (73)	10 (63)	3 (38)	69 (68)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	4 (57)	36 (47)	7 (44)	2 (25)	45 (45)
Anhaltende ⁷⁾ Anämie					
Jeglicher Schweregrad	-	20 (26)	-	-	21 (21)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	-	-	-	-	-
Infektionen ⁸⁾					
Jeglicher Schweregrad	4 (57)	31 (40)	6 (38)	4 (50)	41 (41)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	4 (57)	20 (26)	5 (31)	-	26 (26)
Hypogammaglobulinämie ⁹⁾	3 (43)	10 (13)	2 (13)	1 (6)	13 (13)
UE mit potentielltem Risiko ¹⁰⁾					
Autoimmunstörungen	0	0	0	0	0
sekundäre Malignitäten	1 (14)	1 (1)	1 (6)	0	2 (2)
Tumorlyse-Syndrom	0	1 (1)	0 ¹¹⁾	0	1 (1)
UE mit besonderem Interesse ¹²⁾					
Zerebrales Ödem	0	0	0	0	0
Kardiale Arrhythmien	3 (43)	54 (70)	11 (69)	4 (50)	69 (68)
Herzinsuffizienz	2 (29)	9 (12)	0	0	9 (9)

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

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⁾ Die Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 19.0). Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den CTCAE des National Cancer Institute (Version 4.03). Die verwendeten Versionen können variieren, da stets die aktuellen Versionen verwendet wurden. UE beziehen sich auf therapiebedingte UE, definiert 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.

⁵⁾ 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.

⁶⁾ Die Inzidenz und die Einteilung in den Schweregrad als Syndrom erfolgte anhand der CRS Grading Scale nach Lee et al., 2014 [7]; einzelne Symptome, die mit dem CRS assoziiert waren, wurden anhand des CTCAE-Systems berichtet und der Schweregrad erfasst.

⁷⁾ Anhaltende Zytopenien (Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien) wurden definiert als die längste konsekutive Grad-3-Zytopenien mit einer Mindestdauer von ≥ 30 Tagen.

⁸⁾ Bei den Infektionen war den Unterlagen des pU keine Unterteilung bezüglich bakterieller, viraler, opportunistischer und anderer Infektionen zu entnehmen (wie in der Nutzenbewertung angegeben war). Allerdings lagen die Daten für Infektionen generell vor, die übernommen wurden.

⁹⁾ Bei Hypogammaglobulinämie wurden auch Werte mit einer Inzidenz $< 5\%$ und ≤ 1 Studienteilnehmer angegeben.

¹⁰⁾ Zu UE mit potentielltem Risiko zählt der Laborparameter FMC63 (siehe Tabelle 14). Bei UE mit potentielltem Risiko wurden auch Werte mit einer Inzidenz $< 5\%$ und ≤ 1 Studienteilnehmer angegeben.

¹¹⁾ Ein Studienteilnehmer (erkrankte 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; er zählt daher nicht zur Sicherheitspopulation und wird hier nicht gezählt.

¹²⁾ Zu UE mit besonderem Interesse zählt auch der Laborparameter „Replication Competent Retrovirus“ (siehe Tabelle 15). Bei UE mit besonderem Interesse wurden auch Werte mit einer Inzidenz $< 5\%$ und ≤ 1 Studienteilnehmer angegeben.

Abkürzungen: -: Inzidenz $< 5\%$ und ≤ 1 Studienteilnehmer; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. e.: nicht erreicht; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **Gilead Sciences.** Stellungnahme zu Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®) [unveröffentlicht]. 22.02.2017.
2. **Gilead Sciences.** Stellungnahme zu Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®) [unveröffentlicht]. 15.03.2019.
3. **Gilead Sciences.** Stellungnahme zu Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®) [unveröffentlicht]. 20.03.2019.
4. **Kite.** Addendum (zu Modul 4A) zum Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL) [unveröffentlicht]. 15.03.2019.
5. **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; Addendum [unveröffentlicht]. 02.11.2018.
6. **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; Addendum [unveröffentlicht]. 18.12.2017.
7. **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.

Anhang

Tabelle 19: Charakterisierung der Population der Studie ZUMA-1 (FAS-Population, mITT-Population) gegenüber der Studie SCHOLAR-1 (Status: last refractory) (FAS-Population, mITT-Population)

Studie ZUMA-1 vs. Studie SCHOLAR-1	FAS-Population		mITT-Population	
	ZUMA-1 (N = 116)	SCHOLAR-1 (N = 390)	ZUMA-1 (N = 98)	SCHOLAR-1 (N = 338)
<i>Alter (Jahre)</i>				
Median (min; max)	58,0 (23; 76)	54,2 (19; 81)	58,0 (23; 76)	55,0 (19; 81)
< 65, n (%)	88 (76)	326 (84)	75 (77)	281 (83)
≥ 65, n (%)	28 (24)	64 (16)	23 (23)	57 (17)
<i>Geschlecht, n (%)</i>				
weiblich	35 (30)	138 (35)	32 (33)	119 (35)
männlich	81 (70)	252 (65)	66 (67)	219 (65)
<i>ECOG-PS¹, n (%)</i>				
0–1	116 (100)	162 (41,5)	98 (100)	161 (47,6)
Nicht bewertet	0	228 (58,5)	0	177 (52,4)
<i>IPI¹, n (%)</i>				
0–1	30 (26)	46 (11,8)	25 (26)	46 (13,6)
2	33 (28)	41 (10,5)	28 (29)	41 (12,1)
≥ 3	53 (46)	35 (9)	45 (46)	34 (10,1)
Nicht bewertet	0	268 (68,7)	0	217 (64,2)
<i>Krankheitsstadium¹, n (%)</i>				
I–II	21 (18)	45 (11,5)	15 (15)	45 (13,3)
III–IV	95 (82)	84 (21,5)	83 (85)	83 (24,6)
Nicht bewertet	0	261 (66,9)	0	210 (62,1)
<i>Lymphomentität, n (%)</i>				
DLBCL	86 (74)	339 (87)	74 (76)	295 (87)
TFL/PMBCL	30 (26)	16 (4)	24 (24)	8 (2)
Andere	0	32 (8)	0	32 (9)
Nicht bewertet	0	3 (1)	0	3 (1)

Studie ZUMA-1 vs. Studie SCHOLAR-1	FAS-Population		mITT-Population	
	ZUMA-1 (N = 116)	SCHOLAR-1 (N = 390)	ZUMA-1 (N = 98)	SCHOLAR-1 (N = 338)
<i>Region, n (%)</i>				
Europa / Israel	1 (1)	140 (36)	1 (1)	140 (41)
Nordamerika	115 (99)	250 (64)	97 (99)	198 (59)
<i>Datenquelle, n (%)</i>				
Klinische Studie	116 (100)	197 (51)	98 (100)	145 (43)
Retrospektive Datenbank	0	193 (49)	0	193 (57)
<i>Anzahl der vorangehenden Therapielinien (Chemotherapie und ASCT)²⁾, n (%)</i>				
1	0	4 (1)	0	1 (<1)
2	32 (28)	290 (74)	28 (29)	242 (72)
3	34 (29)	87 (22)	29 (30)	87 (26)
4	31 (27)	6 (2)	29 (30)	5 (1)
5	10 (9)	1 (<1)	5 (5)	1 (<1)
> 5	9 (8)	2 (1)	7 (7)	2 (<1)
<i>Refraktäre Subgruppe, n (%)</i>				
Refraktär nach 2. oder späterer Linie	90 (78)	258 (66)	77 (79)	257 (76)
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	26 (22)	132 (34)	21 (21)	81 (24)
<i>Jemals primär refraktär, n (%)</i>				
Nein	90 (78)	271 (69)	75 (77)	228 (67)
Ja	26 (22)	119 (31)	23 (23)	110 (33)
<i>Refraktär auf mindestens 2 aufeinanderfolgende Therapielinien, n (%)</i>				
Nein	54 (47)	190 (49)	45 (46)	142 (42)
Ja	62 (53)	200 (51)	53 (54)	196 (58)
<i>ASCT oder allogene Transplantation zu jeder Zeit nach Bestimmung des Refraktäritäts-Status, n (%)</i>				
Nein	54 (47)	263 (67)	85 (87)	211 (62)
Ja	62 (53)	127 (33)	13 (13)	127 (38)

¹⁾ Gemessen zu Baseline in Studie ZUMA-1 bzw. gemessen innerhalb von 3 Monaten nach Bestimmung des Refraktäritäts-Status in Studie SCHOLAR-1.

²⁾ Entweder vor ZUMA-1 oder vor der und einschließlich der qualifizierenden Therapielinie für SCHOLAR-1.

Abkürzungen: ASCT: autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full Analysis Set; IPI: Internationaler Prognostischer Index; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: transformiertes follikuläres Lymphom.

Tabelle 20: Ergebnisse zum Gesamtüberleben zwischen der Population der Studie ZUMA-1 (FAS-Population, mITT-Population) gegenüber der Studie SCHOLAR-1 (Status: last refractory) (FAS-Population, mITT-Population)

Studie ZUMA-1 vs. Studie SCHOLAR-1	FAS-Population ¹⁾			mITT-Population		
	ZUMA-1 (N = 116)	SCHOLAR-1 (N = 390) ¹⁾	Standardisierte Differenz [95%-KI]	ZUMA-1 (N = 98)	SCHOLAR-1 (N = 338) ¹⁾	Standardisierte Differenz [95%-KI]
Medianes Gesamtüberleben, in Monaten	NE	4,3	NE [NE; 17,0]	NE	4,3	NE [NE; 17,0]
3-Monats-Überlebensrate	0,91	0,63	1,46 [1,34; 1,60]	0,93	0,64	1,46 [1,34; 1,61]
6-Monats-Überlebensrate	0,73	0,39	1,87 [1,60; 2,21]	0,74	0,38	1,95 [1,65; 2,32]
12-Monats-Überlebensrate	0,58	0,21	2,82 [2,22; 3,64]	0,59	0,19	3,10 [2,40; 4,06]
18-Monats-Überlebensrate	0,52	0,16	3,19 [2,42; 4,27]	0,53	0,16	3,42 [2,55; 4,71]
24-Monats-Überlebensrate	0,50	0,14	3,73 [2,78; 5,14]	0,51	0,13	3,97 [2,91; 5,77]

¹⁾ Analysepopulation ohne primär refraktäre Patienten und Studienteilnehmer mit ECOG-PS > 1.

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; NE: not evaluable (nicht auswertbar).

Tabelle 21: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (stratifiziert nach Therapierefraktärität und SCT) zwischen der Population der Studie ZUMA-1 (FAS-Population, mITT-Population) gegenüber der Studie SCHOLAR-1 (Status: last refractory) (FAS-Population, mITT-Population)

Studie ZUMA-1 vs. Studie SCHOLAR-1	FAS-Population				mITT-Population			
	SCT ¹⁾	ZUMA-1 (N = 116) n (%)	SCHOLAR-1 (N = 390) ²⁾ n (%)	Hazard Ratio [95%-KI]	SCT ¹⁾	ZUMA-1 (N = 98) n (%)	SCHOLAR-1 (N = 338) ²⁾ n (%)	Hazard Ratio [95%-KI]
Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien	Ja	9 (8)	77 (20)	1,49 [0,63; 3,51]	Ja	9 (8)	77 (20)	1,49 [0,63; 3,51]
Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien	Nein	81 (70)	181 (46)	0,28 [0,19; 0,40]	Nein	68 (69)	180 (53)	0,26 [0,18; 0,38]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	Ja	4 (3)	50 (13)	--	Ja	4 (3)	50 (13)	--
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	Nein	22 (19)	82 (21)	0,22 [0,10; 0,49]	Nein	17 (17)	31 (9)	0,20 [0,08; 0,50]
Stratifiziertes Cox-Proportional- Hazards-Modell	--	112 (97)	340 (87)	0,30 [0,22; 0,41] p < 0,0001	--	94 (96)	288 (85)	0,29 [0,21; 0,40] p < 0,0001

¹⁾ SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität.

²⁾ Analysepopulation ohne primär refraktäre Patienten und Studienteilnehmer mit ECOG-PS > 1.

Hinweis: Zum Zweck der Vergleichbarkeit wird das Gesamtüberleben von ZUMA-1 ausgehend vom Zeitpunkt der SCT bei den Patienten im SCT-Stratum berechnet und unterscheidet sich daher von dem in Studie ZUMA-1 berichteten Endpunkt. Strata mit weniger als 5 Patienten in den Studien ZUMA-1 oder SCHOLAR-1 werden im stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: ASCT: autologe Stammzelltransplantation; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; NE: not evaluable (nicht auswertbar); SCT: Stammzelltransplantation.