

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: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-
positive Zellen**

Dossierbewertung vom 17. Mai 2021

Datum des Amendments: 9. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Hintergrund.....	6
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	7
4 Bewertung des indirekten Vergleichs mit der externen Kontrollstudie SCHOLAR-2	7
5 Ergebnisse des nachgereichten Datenschnitts vom 31.12.2020.....	12
5.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	12
5.2 Mortalität.....	18
5.3 Morbidität.....	20
5.4 Sicherheit.....	21
6 Zusammenfassung.....	26
Referenzen	28
Anhang	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Allgemeine Angaben zum Studienverlauf der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19).....	12
Tabelle 2:	Anzahl an Personen mit wesentlichen Protokollverletzungen in der mITT-/Sicherheitspopulation der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020).....	13
Tabelle 3:	Begleitmedikation nach Verabreichung der KTE-X19-Infusion mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr in der mITT-Population der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020).....	14
Tabelle 4:	Begleitmedikation von Interesse in der mITT-/Sicherheitspopulation der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020).....	17
Tabelle 5:	Folgetherapien in der mITT-/Sicherheitspopulation der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020).....	17
Tabelle 6:	Gesamtüberleben in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020).....	18
Tabelle 7:	Komplettes Ansprechen als „Bestes Objektives Ansprechen“ in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020, ergänzend dargestellter Endpunkt)	20
Tabelle 8:	Zusammenfassung der UE in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020).....	21
Tabelle 9:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und UE \geq Grad 3 mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1; Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020).....	22
Tabelle 10:	SUE mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach Preferred Term in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020).....	25
Tabelle 11:	UE von besonderem Interesse in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020).....	26
Tabelle 12:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19).....	27

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben im FAS (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19; Datenschnitt: 31.12.2020).....	19
Abbildung 2: Patientenfluss der Studie SCHOLAR-2.....	30
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Generierung der Initial-Line-Kohorte der Studie SCHOLAR-2	31
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Generierung der Period-Prevalence-Kohorte der Studie SCHOLAR-2	31

Abkürzungsverzeichnis

ATE	Average Treatment Effect
ATT	Average Treatment effect on the Treated
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR-T	T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor
CD19	Cluster of differentiation (cluster of designation) 19 molecule
CD20	Cluster of differentiation (cluster of designation) 20 molecule
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMCL	European MCL Network
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IPD	Individuale Patientendaten
IPW	Inverse Probability Weighting
KI	Konfidenzintervall
Ki-67	Kiel-Antigen Nr. 67
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
MCL	Mantelzell-Lymphom
MIPI	MCL Internationaler Prognostischer Index
mITT	modifizierte Intention-to-Treat
ORR	Objektive Ansprechrate
PS	Propensity Score
pU	pharmazeutischer Unternehmer
r/r	rezidiert oder refraktär
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus®; im Folgenden zumeist mit dem Entwicklungscode „KTE-X19“ bezeichnet) sind 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 Personen in folgender Indikation eingeschlossen: Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor einschließen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 15. Februar 2021 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie ZUMA-2 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine unkontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von KTE-X19 bei Erwachsenen mit r/r MCL.

Die Nutzenbewertung wurde am 17. Mai 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 21. Juni 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pU einen neuen Datenschnitt der Studie ZUMA-2 sowie einen neuen indirekten Vergleich der Studie ZUMA-2 mit der Studie SCHOLAR-2 ein.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der nachgereichten Daten.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 07.06.2021 bzw. 28.06.2021 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung bzw. im Anschluss an die mündliche Anhörung nachgereichten Daten der Studie ZUMA-2 zum Datenschnitt vom 31.12.2020 zusammenfassend dargestellt sowie der indirekte Vergleich mit der Studie SCHOLAR-2 bewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 07.06.2021 [4]
- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 28.06.2021 [6]
- Herstellerdossier zu Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen [3]
- Nutzenbewertung zu Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen [2]
- Studienbericht (inkl. Studienprotokoll [9] und statistischem Analyseplan (SAP)) der primären Analyse [8] und der Update-Analyse [10] der Studie ZUMA-2 (NCT02601313)
- Nachgereichte Unterlagen zum Datenschnitt vom 31.12.2020 [5,7]
- Technical Report zum indirekten Vergleich mittels MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) [15]
- SAP [13] und Technical Report [14] zum indirekten Vergleich mittels IPD (individuale Patientendaten)
- Studienprotokoll der Studie SCHOLAR-2 [11]

4 Bewertung des indirekten Vergleichs mit der externen Kontrollstudie SCHOLAR-2

Mit der Stellungnahme wurde vom pU ein neuer indirekter Vergleich zwischen der Behandlung mit KTE-X19 innerhalb der Studie ZUMA-2 (Datenschnitt 31.12.2019) und der Standardbehandlung im Versorgungsalltag, erfasst im Rahmen der Studie SCHOLAR-2, eingereicht. Bei der Studie SCHOLAR-2 handelt es sich um eine retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie basierend auf Patientenakten von Personen mit r/r MCL. Für die Studie wurde ein Studienprotokoll vorgelegt, welches Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien und Endpunkte (Gesamtüberleben, Behandlungsmuster beschreiben, Nutzung von Gesundheitsressourcen) festlegt. Für den durchgeführten indirekten Vergleich liegt ein SAP vor. Der vorgelegte Ergebnisbericht umfasst lediglich Analysen zum Gesamtüberleben. Es werden keine Ergebnisse für die Endpunktkategorien „Morbidity“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“ vorgelegt. Die im Studienprotokoll genannten sekundären Endpunkte einer Beschreibung von Behandlungsmustern und der Nutzung von Gesundheitsressourcen sind vom Ergebnisbericht nicht umfasst. Damit geht einher, dass keine Informationen zu den im Rahmen der Standardbehandlung verabreichten Therapien vorliegen.

Der indirekte Vergleich basiert auf IPD extrahiert aus Patientenakten von Personen der Studie SCHOLAR-2 aus Dänemark, Frankreich, Deutschland, Spanien, Italien, Schweden und Großbritannien sowie Daten aus der Studie ZUMA-2, welche größtenteils Personen aus den USA einschloss. Für die Auswahl der Studienzentren innerhalb der Studie SCHOLAR-2 wurden a priori Einschlusskriterien festgelegt (Stationäre Diagnose- und Behandlungseinrichtungen für Personen mit B-Zell-Lymphomen; Zugehörigkeit zu einem Netzwerk von Onkologen oder Hämatologen, die Personen mit r/r B-Zell-Lymphomen behandeln; seit mindestens 24 Monaten operativ tätig; alle klinischen Aufzeichnungen sind zur Überprüfung verfügbar). Zum Teil wurden die Daten aus einem Register des European MCL Network (EMCL) extrahiert. Angaben zu Zielen, Einschlusskriterien und Datenerhebung (z. B. Follow-up des Gesamtüberlebens) des Registers und der weiteren Studienzentren, welche die Quellpopulationen für die Studie SCHOLAR-2 bilden, sind weder im Studienprotokoll noch im Ergebnisbericht enthalten. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die

retrospektive Extraktion von Daten aus Patientenakten innerhalb der Studie SCHOLAR-2 weniger detailliert und weniger vollständig erfolgte als die Erhebung im Rahmen einer prospektiven, klinischen Interventionsstudie wie ZUMA-2. Es ist jedoch ebenfalls unklar, ob die aus dem EMCL-Register stammenden Daten wirklich retrospektiv erhoben wurden oder eventuell doch zeitnah nach Erhebung an das Register weitergeleitet wurden.

Ein- und Ausschlusskriterien der Studie SCHOLAR-2 (gemäß Studienprotokoll)

In Anlehnung an die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ZUMA-2 wurden in die Studie SCHOLAR-2 Personen mit r/r MCL eingeschlossen, welche zwischen Juli 2012 und Juli 2018 eine BTK-Inhibitor-Therapie erhielten und während dieser eine progrediente Erkrankung aufwiesen oder diese aufgrund von Unverträglichkeit abbrachen. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien der Studie SCHOLAR-2 waren: Erhalt einer aktiven Therapie für r/r MCL nach der BTK-Inhibitor-Therapie, kein aktuelles oder anamnestisch bekanntes Lymphom des zentralen Nervensystems und keine vorherige CAR-Therapie oder andere genetisch modifizierte T-Zell-Therapie. Im SAP für den indirekten Vergleich wird für die Studie SCHOLAR-2 eine Zielpopulation genannt, welche die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ZUMA-2 erfüllt und in der Versorgung außerhalb einer klinischen Studie behandelt wurde. Als wichtige Kriterien werden hier ECOG-Status von 0 oder 1, keine vorherige allogene Stammzelltransplantation (SZT), nicht mehr als fünf vorherige Therapielinien sowie eine Behandlung mit Anthrazyklin- oder Bendamustin-haltiger Chemotherapie und Anti-CD20-monoklonalen Antikörpern angegeben. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Anwendung aller dieser vier festgelegten Kriterien mit einem großen Verlust der Stichprobengröße einhergeht, weshalb nur das Ausschlusskriterium bezüglich des ECOG-Status angewendet werden soll. Alle weiteren Kriterien sollen im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt werden, sofern eine ausreichend große Anzahl an Personen diese Kriterien erfüllt; wobei im SAP nicht spezifiziert wurde, was eine ausreichend große Anzahl darstellt. Diese Sensitivitätsanalyse wurde jedoch nicht durchgeführt, da bereits die Hauptanalyse auf einer sehr kleinen Stichprobengröße beruhte. Weiterhin blieben weitere Einschlusskriterien der Studie ZUMA-2 u. a. hinsichtlich hämatologischer Parameter, adäquater Nieren-, Leber-, Lungen- und Herzfunktion, der Abwesenheit unkontrollierter oder behandlungsbedürftiger Infektionen sowie der Abwesenheit von HIV-Infektionen und akuter oder chronisch aktiver Infektionen mit Hepatitis B und C unberücksichtigt. Die Anwendung der Vielzahl an Ein- und Ausschlusskriterien führt zu der in klinischen Studien üblichen zumeist jüngeren und fitteren Patientenpopulation, was ebenso für Studie ZUMA-2 anzunehmen ist. In der Studie SCHOLAR-2 sind Daten aus Patientenakten aus dem klinischen Alltag eingegangen, wobei davon ausgegangen werden muss, dass ein nicht vernachlässigbarer Anteil der Studienpopulation die Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie ZUMA-2 nicht erfüllt und sich damit die Patientenpopulation zwischen der klinischen Studie und den Beobachtungsdaten prinzipiell unterscheiden. Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien resultieren in Selektionsbias, der nicht durch spätere Adjustierungen ausgeglichen werden kann.

Fehlende Werte

Aus der Analysepopulation der Studie SCHOLAR-2 ausgeschlossen wurden nicht nur Personen, welche die Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllten, sondern auch Personen mit fehlenden Follow-up-Daten sowie fehlenden Post-BTK-Inhibitor-Behandlungsdaten und fehlenden Post-BTK-Inhibitor-Patientencharakteristika. Der Ausschluss aufgrund fehlender Daten erfolgte für 101 von 254 Personen (40 %) der Studie SCHOLAR-2 (siehe Abbildung 2 im Anhang). Diese Ausschlüsse sind inhaltlich nachvollziehbar und für die Analyse notwendig, können jedoch zu „Bias aufgrund

fehlender Daten“ führen, da unklar ist, ob sich Personen mit fehlenden Werten systematisch von Personen mit vollständigen Daten unterscheiden.

Kohorten für den indirekten Vergleich und Beginn der Beobachtungszeit

Der pU definiert anhand des Startzeitpunkts 2 Kohorten für den indirekten Vergleich (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4 im Anhang). Für die Initial-Line-Kohorte wurden Teilnehmende der Studie SCHOLAR-2 mit einem ECOG-Status von 0 oder 1 eingeschlossen, die die Therapie nach einem BTK-Inhibitor nicht später als am 30.06.2019 begonnen hatten (laut Einschlusskriterien mussten Personen zwischen Juli 2012 und Juli 2018 eine BTK-Inhibitor-Therapie erhalten haben, wodurch indirekt eine untere Begrenzung des Einschlusszeitraums erfolgte). Der Eintritt in die Kohorte (= Index-Datum) erfolgte zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit der auf die BTK-Inhibitor-Therapie folgende Therapielinie. Insgesamt 59 Personen wurden in die Initial-Line-Kohorte eingeschlossen. In die Period-Prevalence-Kohorte wurden Teilnehmende der Initial-Line-Kohorte eingeschlossen, die eine Post-BTK-Inhibitor-Therapie zwischen dem 01.11.2015 (Start der Studie ZUMA-2) und dem 31.07.2018 (ungefähr 12 Monate vor dem Zeitpunkt der primären Analyse der Studie ZUMA-2) begonnen hatten. Der Eintritt in die Kohorte (= Index-Datum) erfolgte zum Zeitpunkt des Beginns der ersten, neuen Therapielinie innerhalb des Zeitraums 01.11.2015 bis 31.07.2018. Insgesamt 40 Personen wurden in die Period-Prevalence-Kohorte eingeschlossen. Während die Beobachtungszeit der Initial-Line-Kohorte prinzipiell mit der ersten auf die BTK-Inhibitor-Therapie folgende Behandlungslinie beginnt, erfolgt der Beobachtungsbeginn in der Period-Prevalence-Kohorte mit einer beliebigen Therapielinie innerhalb des vorgegebenen Einschlusszeitraums, der in Anlehnung an die Studie ZUMA-2 gewählt wurde. Die Period-Prevalence-Kohorte erscheint daher für den indirekten Vergleich besser geeignet, da sie eine höhere Ähnlichkeit bezüglich der Wahl des Startzeitpunkts für die Beobachtungszeit mit der Studie ZUMA-2 aufweist. In der Studie ZUMA-2 erfolgt der Einschluss in die Studie nicht zwangsläufig mit der auf die BTK-Inhibitor-Therapie folgenden Therapielinie (wie bei der Initial-Line-Kohorte), sondern zu einer beliebigen Therapielinie nach Behandlung mit einem BTK-Inhibitor (wie bei der Period-Prevalence-Kohorte). Angaben dazu, welcher Anteil an Personen mit der direkt auf die BTK-Inhibitor-Therapie folgenden Therapielinie in die Studie ZUMA-2 eingeschlossen wurde, konnten nicht identifiziert werden.

Zusätzlich sollte durch Bootstrapping eine Kohorte auf Grundlage der gesamten Population konstruiert werden, mit dem Ziel eine ähnliche Verteilung der vorherigen Therapielinien wie in Studie ZUMA-2 zu erhalten. In dieser Analyse konnte eine Person der Studie SCHOLAR-2 in mehreren Kohorten mit unterschiedlichen Therapielinien berücksichtigt werden. Der pU gibt an, dass diese Kohorte aufgrund der kleinen Stichprobengröße nicht konstruiert werden konnte. Es bleibt aber unklar warum, trotz Nutzung der gesamten Population und potentiell mehrfach möglicher Berücksichtigung einer Person, die Stichprobengröße zu klein war.

Vergleich der Baselinecharakteristika der Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2

In der Studie ZUMA-2 erfolgte die Erhebung der Baselinecharakteristika zum Zeitpunkt des Einschlusses bzw. Screenings. In der Studie SCHOLAR-2 waren demographische und klinische Charakteristika teilweise zu unterschiedlichen Zeitpunkten verfügbar und Baseline wurde definiert als das Index-Datum (Zeitpunkt des Eintritts in die Kohorte). Als Baselinewert wurde in Studie SCHOLAR-2 der Erhebungszeitpunkt gewählt, der am nächsten am Index-Datum lag. Der Baselinewert konnte je nach Variable innerhalb von 6 (z. B. ECOG-Status, Kiel-Antigen Nr. 67 (Ki-67))

oder 12 Monaten (z. B. Erkrankungsstadium, MCL Internationaler Prognostischer Index (MIPI)) erhoben wurden sein. Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass die für den Vergleich der Studienpopulationen und für die Adjustierung herangezogenen Baselinecharakteristika innerhalb der Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2 zum gleichen Zeitpunkt erhoben wurden. Die Vergleichbarkeit der Charakteristika wird dadurch eingeschränkt.

Der Vergleich der Baselinecharakteristika ist weiterhin durch das Fehlen der wichtigsten prognostischen Faktoren Ki-67, MIPI und Morphologie stark limitiert. Eine hinreichende Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen kann aufgrund des Fehlens von Angaben zu diesen Charakteristika sowie einzelner fehlender Werte bei einigen Baselinecharakteristika (Krankheitsstadium, extranodale Erkrankung, Knochenmarksbeteiligung, Beteiligung der Milz, Vorhandensein von B-Symptomen) nicht nachgewiesen werden. Größere Unterschiede in den Baselinecharakteristika mit vorliegenden Angaben bestehen für

- Anzahl Vortherapien (1–2 Vortherapien: Period-Prevalence-Kohorte: 35 %; ZUMA-2: 19 %);
- Geschlecht (männlich: Period-Prevalence-Kohorte: 68 %; ZUMA-2: 84 %);
- Krankheitsstadium (Krankheitsstadium 4: Period-Prevalence-Kohorte: 64 % (fehlende Werte: 18 %); ZUMA-2: 87%);
- ECOG-Status (ECOG-Status 1: Period-Prevalence-Kohorte: 53 %; ZUMA-2: 37 %);
- Extranodale Erkrankung (Period-Prevalence-Kohorte: 28 %; (fehlende Werte: 28 %); ZUMA-2: 58 %);
- Knochenmarksbeteiligung (Period-Prevalence-Kohorte: 45 %; (fehlende Werte: 28 %); ZUMA-2: 58 %);
- Vorhandensein von B-Symptomen (Period-Prevalence-Kohorte: 17 % (fehlende Werte: 28 %); ZUMA-2: 8 %).

Statistische Analyse des indirekten Vergleichs

Der pU präsentiert für den indirekten Vergleich drei adjustierte Auswertungen (Hauptanalysen): Inverse Probability Weighting (IPW), multivariable Regression (MVR) und eine doppelt-robuste Methode ohne Präferenz für ein bestimmtes Modell. Die Auswahl von Adjustierungsvariablen erfolgte nach inhaltlichen Vorüberlegungen zu potentiell wichtigen Adjustierungsfaktoren und auf Basis verschiedener statistischer Verfahren. Es wurden nur Adjustierungsvariablen verwendet, bei denen die Anzahl fehlender Werte kleiner als 25 % war. Dies beinhaltet folgende Variablen: Ansprechen auf vorherige BTK-Inhibitor-Therapie (ORR), Dauer der vorherigen BTK-Inhibitor-Therapie, Anzahl vorangegangene Therapielinien, vorangegangene autologe SZT, Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium und ECOG-Status. Blastoide Morphologie und Ki-67 konnten aufgrund eines hohen Anteils an fehlenden Werten in der Adjustierung nicht berücksichtigt werden. Diese waren jedoch im mit dem Dossier eingereichten MAIC auf Basis einer Literaturrecherche und Expertenbefragung als wichtige prognostische Faktoren und Adjustierungsvariablen für den indirekten Vergleich ausgewählt wurden. Weiterhin wurde auch der MIPI, ebenfalls aufgrund fehlender Werte, nicht als Adjustierungsvariable berücksichtigt. Einzelne fehlende Werte in den berücksichtigten, stetigen Kovariablen wurden mit dem jeweiligen Mittelwert ersetzt. Der genaue Anteil der fehlenden Werte von stetigen Kovariablen ist unklar. Bezüglich der 6 kategorialen Variablen kam es bei 2 Variablen zu fehlenden Werten (Ansprechen auf vorherige BTK-Inhibitor-Therapie (ORR) (fehlende Werte = 5 %) und Krankheitsstadium (fehlende Werte = 18 %)). Unklar ist, ob und wie fehlende Werte für kategoriale Variablen ersetzt wurden.

Die IPW-Methodik setzt die Berechnung von Gewichten mithilfe der Propensity-Score (PS)-Methode voraus. Für die IPW-Methode kann das Gewicht so gewählt werden, dass der durchschnittliche Behandlungseffekt in der Gesamtpopulation von Interesse (ATE) oder der durchschnittliche Behandlungseffekt auf diejenigen Personen, die tatsächlich an einer Intervention teilgenommen haben (ATT), berechnet wird. In der Literatur [1] wird die Berechnung des ATE für HTA empfohlen. Der pU berechnet jedoch den ATT. Eine Begründung, warum nicht der ATE für die Nutzenbewertung berechnet wurde, wird nicht gegeben. Im Allgemeinen sollten zur Berechnung des PS Variablen enthalten sein, bei denen es einen Unterschied zwischen den Gruppen zu Baseline gab und die mit der Zielvariable assoziiert sind. Sie sollten jedoch nicht durch die Therapie beeinflusst werden können. In der Period-Prevalence-Kohorte der Studie SCHOLAR-2 hatten 53 % einen ECOG-Status 1 und im Full Analysis Set (FAS) der Studie ZUMA-2 37 %. Der ECOG-Status zeigte bei der Prüfung der Balance der Baselinecharakteristika zwischen den Gruppen keine gute Ausgeglichenheit, war jedoch auch nicht in den finalen PS eingeschlossen. In der multivariablen Regression wurde der ECOG-Status in das Modell als wichtige Einflussvariable auf die Mortalität eingeschlossen (p-Wert = 0,045). Der pU führt eine Sensitivitätsanalyse durch, die den ECOG-Status in der IPW-Methode berücksichtigt. Das Hazard Ratio (HR) wird dadurch leicht abgeschwächt.

Bezüglich der multivariablen Regression gibt der pU an, dass die Möglichkeiten zur Adjustierung aufgrund der geringen Fallzahl begrenzt sind und maximal 5 Variablen inklusive der Behandlungsvariable für die Adjustierung verwendet werden können. Das finale Modell enthält 5 Variablen, von denen aufgrund der Verletzung der Proportional-Hazards-Annahme ein Interaktionsterm (Krankheitsstadium x Zeit) enthalten ist. Eine Diskussion über den nicht konstanten Einfluss der Variable „Krankheitsstadium“ liefert der pU nicht. Es muss beachtet werden, dass diese Baseline-Variable über einen Zeitraum von 12 Monaten um das Index-Datum herum erhoben werden konnte.

Als weiteres Verfahren wendet der pU eine sogenannte doppelt-robuste Methode an, die die beiden vorherigen Modelle zusammenführt. Dies hat zum Vorteil, dass nur ein Modell korrekt spezifiziert sein muss, um eine unverzerrte Schätzung liefern zu können. Eine Verzerrung aufgrund von nicht gemessenen Confoundern kann auch hier weiterhin bestehen bleiben.

Das Fehlen von wichtigen prognostischen Faktoren wie MIPI, Ki-67 und blastoide Morphologie in allen Adjustierungsmodellen wird in den durchgeführten Auswertungen als nicht angemessen angesehen. Es muss davon ausgegangen werden, dass aufgrund des Fehlens von Schlüsselvariablen durch die Adjustierung keine Strukturgleichheit zwischen den Populationen (ZUMA-2, SCHOLAR-2) hergestellt werden kann und residuales Confounding erscheint wahrscheinlich.

In den vorgelegten Kaplan-Meier-Kurven ist erkennbar, dass die Kurven für das FAS bereits direkt zu Beginn auseinanderlaufen, obwohl die Beobachtungszeit in der Studie ZUMA-2 mit dem Einschluss zum Zeitpunkt der Leukapherese beginnt. Zwischen Leukapherese und Behandlung mit KTE-X19 lagen im Median 27 Tage (min; max: 19; 134). Unterschiede im Gesamtüberleben in diesem Zeitraum können nicht durch die Behandlung mit KTE-X19 bedingt sein, sondern sind durch fehlende Strukturgleichheit zwischen den Populationen der Studien ZUMA-2 und SCHOLAR-2 bzw. durch Selektionsbias bei der Auswahl der Populationen bedingt.

Fazit

Insgesamt weist der indirekte Vergleich Limitationen insbesondere hinsichtlich unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien der beiden zu vergleichenden Populationen sowie fehlende Adjustierungsmöglichkeiten für wichtige prognostische Faktoren auf. Ein unverzerrter, kausaler Effekt für

den Vergleich von KTE-X19 mit der Standardbehandlung kann auf Basis der vorgelegten Analyse nicht geschätzt werden. Die beobachteten Effektstärken (z. B. HR: 0,39 (95%-KI: [0,22; 0,70]) für Gesamtüberleben bei Adjustierung mittels doppelt-robusten Modellen (andere Modelle zeigen konsistente Ergebnisse), haben zudem nicht die Größenordnung, bei der trotz Verzerrung von einem Effekt auszugehen ist; d. h. es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede allein durch Verzerrung zustande gekommen sind. Deshalb wird der Vergleich insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

5 Ergebnisse des nachgereichten Datenschnitts vom 31.12.2020

5.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Allgemeine Angaben zum Studienverlauf für alle drei zur Nutzenbewertung vorgelegten Datenschnitte sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die mediane Beobachtungszeit zum Datenschnitt vom 31.12.2020 betrug 26,0 Monate ab Einschluss in die Studie und 25,5 Monate ab Infusion mit KTE-X19. Angaben zur Dauer der Post-Treatment-Phase ab dem Zeitpunkt der Infusion und zur Dauer der Langzeitnachbeobachtungsphase ab Eintritt in die Langzeitnachbeobachtungsphase konnten in den nachgereichten Unterlagen nicht identifiziert werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.12.2020 hatten 32 der 74 eingeschlossenen Teilnehmenden die Studie ZUMA-2 abgebrochen, 6 vor Infusion und 26 nach Infusion. Der häufigste Grund für den Abbruch der Studie war Tod (5 Personen vor Infusion, 25 Personen nach Infusion). Angaben dazu, wie viele Personen bis zum Datenschnitt vom 31.12.2020 ein zweites Mal mit KTE-X19 behandelt wurden, konnten in den nachgereichten Unterlagen nicht identifiziert werden.

Tabelle 1: Allgemeine Angaben zum Studienverlauf der Studie ZUMA-2
(Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19)

Studie ZUMA-2 Allgemeine Angaben zum Studienverlauf	Datenschnitt		
	24.07.2019	31.12.2019	31.12.2020
Eingeschlossene Personen (FAS), n (%)	74 (100)	74 (100)	74 (100)
Eingeschlossene Personen mit Brückenchemotherapie, n (%)	28 (38)	28 (38)	28 (38)
Eingeschlossene Personen mit konditionierender Chemotherapie, n (%)	69 (93)	69 (93)	69 (93)
Studienabbruch vor Erhalt der Infusion, n (%)	6 (8)	6 (8)	6 (8)
<i>Grund für Abbruch</i>			
Tod	4 (5)	4 (5)	4 (5)
Rücknahme der Einverständniserklärung	1 (1)	1 (1)	1 (1)
andere	1(1)	1(1)	1(1)
Personen mit Infusion (mITT-/Sicherheitspopulation), n (%)	68 (92)	68 (92)	68 (92)
Post-Treatment-Phase laufend	k. A.	k. A.	k. A.
Post-Treatment-Phase abgeschlossen	k. A.	k. A.	k. A.
Abbruch der Post-Treatment-Phase	k. A.	k. A.	k. A.
Langzeitnachbeobachtung laufend	k. A.	k. A.	k. A.
Abbruch der Langzeitnachbeobachtung	k. A.	k. A.	k. A.
Abbruch der Studie	16 (22)	19 (26)	26 (35)
Tod	16 (22)	18 (24)	25 (34)
Rücknahme der Einverständniserklärung	0	1 (1)	1 (1)
Personen mit Brückenchemotherapie und KTE-X19-Infusion, n (%)	25 (34)	25 (34)	25 (34)

Studie ZUMA-2 Allgemeine Angaben zum Studienverlauf	Datenschnitt		
	24.07.2019	31.12.2019	31.12.2020
Inferential Analysis Set, n (%) ¹⁾	60 (81)	60 (81)	60 (81)
Zeit zwischen Screening und Einschluss Tage (min; max)	16 (5; 274)		
Zeit zwischen Leukapherese/Einschluss und KTE-X19-Infusion Tage (min; max)	n = 68 ²⁾ 27 (19; 134)		
Zeit zwischen Beginn der konditionierenden Chemotherapie und KTE-X19-Infusion (in Tagen) Median (min; max)	n = 68 ²⁾ 5 (5; 12)		
Mediane Nachbeobachtungsdauer ab Infusion Monate (P25; P75) ³⁾	n = 68 ²⁾ 10,3 (6,5; 25,5)	n = 68 ²⁾ 14,2 (8,9; 29,3)	n = 68 ²⁾ 25,5 (13,6; 39,7)
Mediane Beobachtungsdauer Monate (min; max) ⁴⁾	n = 74 11,2 (0,4; 33,0)	n = 74 15,2 (0,4; 38,2)	n = 74 26,0 (0,4; 50,3)
Mediane Dauer der Behandlung und der Post-Treatment-Phase Monate (P25; P75)	n = 68 k. A.	n = 68 k. A.	n = 68 k. A.
Mediane Dauer der Langzeitnachbeobachtung Monate (min; max)	n = 55 k. A.	n = 60 k. A.	n = 60 k. A.
Erneute Behandlung mit KTE-X19	2 (3)	k. A.	k. A.

¹⁾ Die ersten 60 mit KTE-X19 behandelten Personen der Kohorte 1 (n = 60). Sie sollten zum Zeitpunkt der primären Analyse für 6 Monate nach der Visite zu Woche 4 nachbeobachtet worden sein.

²⁾ Sicherheitspopulation.

³⁾ Zeit zwischen KTE-X19-Infusion und Tod oder letztem Zeitpunkt bekanntermaßen am Leben.

⁴⁾ Zeit zwischen Einschluss in die Studie und Tod oder letztem Zeitpunkt bekanntermaßen am Leben.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; FAS: Full Analysis Set; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; P25: 25. Perzentile; P75: 75 Perzentile.

Protokollverletzung

Angaben zu wesentlichen Protokollverletzungen für die mITT-/Sicherheitspopulation für den Datenschnitt vom 31.12.2020 sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Anzahl an Personen mit wesentlichen Protokollverletzungen in der mITT-/Sicherheitspopulation der Studie ZUMA-2
(Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020)

Studie ZUMA-2 Personen mit wesentlichen Protokollverletzungen	mITT-/Sicherheits- population N = 68 n (%)
Personen mit wichtigen Protokollverletzungen	29 (43)
Einschlusskriterien nicht erfüllt	4 (6)
Adäquate Nieren-, Leber-, Lungen- und Herzfunktion	3 (4)
Adäquate (bis zu 5) Vortherapien	1 (1)
Ausgeschlossene Arzneimittel erhalten	1 (1)
Andere Prüfmedikation erhalten	1 (1)

Studie ZUMA-2 Personen mit wesentlichen Protokollverletzungen	mITT-/Sicherheits- population N = 68 n (%)
Fehlende Daten	22 (32)
Fehlende Laborwerte an 3 (ALC, PBMC, Zytokine an 2) aufeinanderfolgenden Zeitpunkten zwischen Einschluss und Entlassung aus initialer Hospitalisierung	7 (10)
Bildgebung nicht durchgeführt aufgrund von COVID-19-Pandemie	9 (13)
Keine archivierte Tumorgewebeprobe eingereicht	5 (7)
Keine archivierte Tumorgewebeprobe eingereicht	3 (4)
Baseline PET-CT nach Brückenchemotherapie und vor konditionierender Chemotherapie nicht durchgeführt	2 (3)
CRP-Ergebnisse nicht verfügbar vor konditionierender Chemotherapie	1 (1)
Keine ALC, Thrombozyten, ANC- und PBMC-Untersuchung an 2 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten nach initialer Hospitalisierung	1 (1)
Außerplanmäßige Untersuchung	10 (15)
Baseline-PET-CT nicht innerhalb von 35 Tagen vor der konditionierenden Chemotherapie durchgeführt	9 (13)
Verordnete Brücken-Steroidtherapie nach Leukapherese nicht verabreicht oder nicht mindestens 5 Tage vor konditionierender Chemotherapie beendet	1 (1)

Abkürzungen: ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; CRP: C-reaktives Protein; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; PBMC: mononukleäre Zellen des peripheren Blutes; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie – Computertomographie.

Begleitmedikation

Angaben zu Begleitmedikationen nach Verabreichung der KTE-X19-Infusion mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr sind in Tabelle 3 dargestellt. Tabelle 4 fasst die Begleitmedikationen von Interesse zusammen.

Tabelle 3: Begleitmedikation nach Verabreichung der KTE-X19-Infusion mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr in der mITT-Population der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020)

Studie ZUMA-2¹⁾ Begleitmedikation²⁾ nach Verabreichung der KTE-X19-Infusion mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr	mITT-Population N = 68 n (%)
Paracetamol	67 (99)
Levetiracetam	53 (78)
Tocilizumab	49 (72)
Natriumchlorid	48 (71)
Allopurinol	45 (66)
Ondansetron	40 (59)
Aciclovir	38 (56)
Filgrastim	38 (56)
Diphenhydramin	37 (54)
Levofloxacin	37 (54)
Kaliumchlorid	37 (54)
Vancomycin	37 (54)

Studie ZUMA-2¹⁾ Begleitmedikation²⁾ nach Verabreichung der KTE-X19-Infusion mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr	mITT-Population N = 68 n (%)
Cefepim	36 (53)
Dexamethason	36 (53)
Furosemid	32 (47)
Erythrozyten	31 (46)
Fluconazol	30 (44)
Magnesiumsulfat	30 (44)
Prochlorperazin	28 (41)
Sauerstoff	26 (38)
Sulfamethoxazol Trimethoprim	24 (35)
Lorazepam	23 (34)
Enoxaparin	22 (32)
Famotidin	20 (29)
Ibuprofen	20 (29)
Oxycodon	20 (29)
Docusat-Natrium	18 (26)
Lidocain	18 (26)
Thrombozyten	18 (26)
Diphenhydramin (hydrochlorid)	17 (25)
Macrogol 3350	17 (25)
Enoxaparin-Natrium	15 (22)
Pantoprazol	15 (22)
Sennosid A+B	15 (22)
Ciprofloxacin	14 (21)
Fentanyl	14 (21)
Immunoglobulin (human normal)	14 (21)
Loratadin; Pseudoephedrinsulfat	14 (21)
Tramadol	14 (21)
Albumin (human)	13 (19)
Hydralazin	13 (19)
Valaciclovir	13 (19)
Alteplase	12 (18)
Azithromycin	12 (18)
Benzonat	12 (18)
Immunoglobulin (NOS)	12 (18)
Loratadin	12 (18)
Natriumphosphat	12 (18)
Calciumgluconat	11 (16)

Studie ZUMA-2¹⁾ Begleitmedikation²⁾ nach Verabreichung der KTE-X19-Infusion mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr	mITT-Population N = 68 n (%)
Magnesiumoxid	11 (16)
Pantoprazol (Natrium Sesquihydrat)	11 (16)
Prednison	11 (16)
Valaciclovir (hydrochlorid)	11 (16)
Heparin	10 (15)
Hydromorphon	10 (15)
Insulin lispro	10 (15)
Loperamid	10 (15)
Macrogol	10 (15)
Salbutamol	10 (15)
Amoxicillin; Clavulansäure	9 (13)
Cefepim (hydrochlorid)	9 (13)
Colecalciferol	9 (13)
Methylprednisolon	9 (13)
Methylprednisolone (Natrium Succinat)	9 (13)
Piperacillin; Tazobactam	9 (13)
Kaliumphosphate, dibasisch	9 (13)
Simeticon	9 (13)
Meropenem	8 (12)
Metronidazol	8 (12)
Naproxen	8 (12)
Nystatin	8 (12)
Pegfilgrastim	8 (12)
Piperacillin-Natrium; Tazobactam-Natrium	8 (12)
Calciumcarbonat	7 (10)
Ceftazidim	7 (10)
Chlorhexidin	7 (10)
Filgrastim Sndz	7 (10)
Hydrocortison	7 (10)
Lactulose	7 (10)
Lisinopril	7 (10)
Morphium	7 (10)
Noradrenalin	7 (10)
Posaconazol	7 (10)
Kaliumphosphate, monobasisch; Natriumphosphat	7 (10)

¹⁾ Medikamente, deren Einnahme in den Zeitraum der erneuten Behandlung fällt, wurden ausgeschlossen.

²⁾ Arzneimittel nach WHO Drug Dictionary, Version März 2019.

Abkürzungen: mITT: modifizierte Intention-to-Treat; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Tabelle 4: Begleitmedikation von Interesse in der mITT-/Sicherheitspopulation der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020)

Studie ZUMA-2¹⁾ Begleitmedikation²⁾ von Interesse	mITT-/Sicherheits- population N = 68 n (%)
Jegliche Begleitmedikation von Interesse	55 (81)
Steroide	41 (60)
Tocilizumab	48 (71)
Steroide oder Tocilizumab	50 (74)
Steroide und Tocilizumab	39 (57)
Vasopressor	15 (22)
Nichtsteroidale Immunsuppressiva außer Tocilizumab	5 (7)
Immunglobuline	24 (35)

¹⁾ Die Einnahme der aufgelisteten Arzneimittel (außer Immunglobuline) erfolgte ab der ersten KTE-X19-Dosis bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus. Die mediane Dauer (min; max) des Krankenhausaufenthalts nach KTE-X19-Infusion betrug 15 Tage (8; 87). Die Einnahme von Immunglobulinen nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wurde in der folgenden Auswertung berücksichtigt; Arzneimittel, die während einer erneuten KTE-X19-Behandlung erfasst wurden, wurden nicht berücksichtigt.

²⁾ Arzneimittel nach WHO Drug Dictionary, Version März 2019.

Abkürzungen: mITT: modifizierte Intention-to-Treat; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Folgetherapien

Insgesamt 35 % der mITT-/Sicherheitspopulation erhielt mindestens eine Folgetherapie. Angaben zu Folgetherapien sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Innerhalb der mITT-/Sicherheitspopulation werden 2 allogene SZT und keine autologe SZT bis zum Datenschnitt vom 31.12.2020 berichtet.

Tabelle 5: Folgetherapien in der mITT-/Sicherheitspopulation der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020)

Studie ZUMA-2¹⁾ Folgetherapien mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr	mITT-/Sicherheits- population N = 68 n (%)
Erhalt einer Folgetherapie	24 (35)
<i>Anzahl Folgetherapien</i>	
1	k. A.
2	
≥ 3	
<i>Art der Folgetherapien²⁾</i>	
Radiotherapie	9 (13)
Lenalidomid	7 (10)
Rituximab	7 (10)
Venetoclax	7 (10)
Dexamethason	6 (9)
Ibrutinib	6 (9)
Bortezomib	5 (7)
Cyclophosphamid	4 (6)

¹⁾ Medikamente, deren Einnahme in den Zeitraum der erneuten Behandlung fällt, wurden nicht berücksichtigt.

²⁾ Arzneimittel nach WHO Drug Dictionary, Version März 2019; Häufigkeit ≥ 5 %.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

5.2 Mortalität

Bis zum Datenschnitt vom 31.12.2020 verstarben 43 % des FAS (Tabelle 6). Die mediane Überlebensdauer kann daher nicht geschätzt werden. Zu Monat 12 liegt der Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] für das Gesamtüberleben bei 76,6 % [65,3; 84,8], zu Monat 24 bei 64,4 % [52,3; 74,2], zu Monat 36 bei 55,0 % [41,9; 66,4].

*Tabelle 6: Gesamtüberleben in der Studie ZUMA-2
(Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020)*

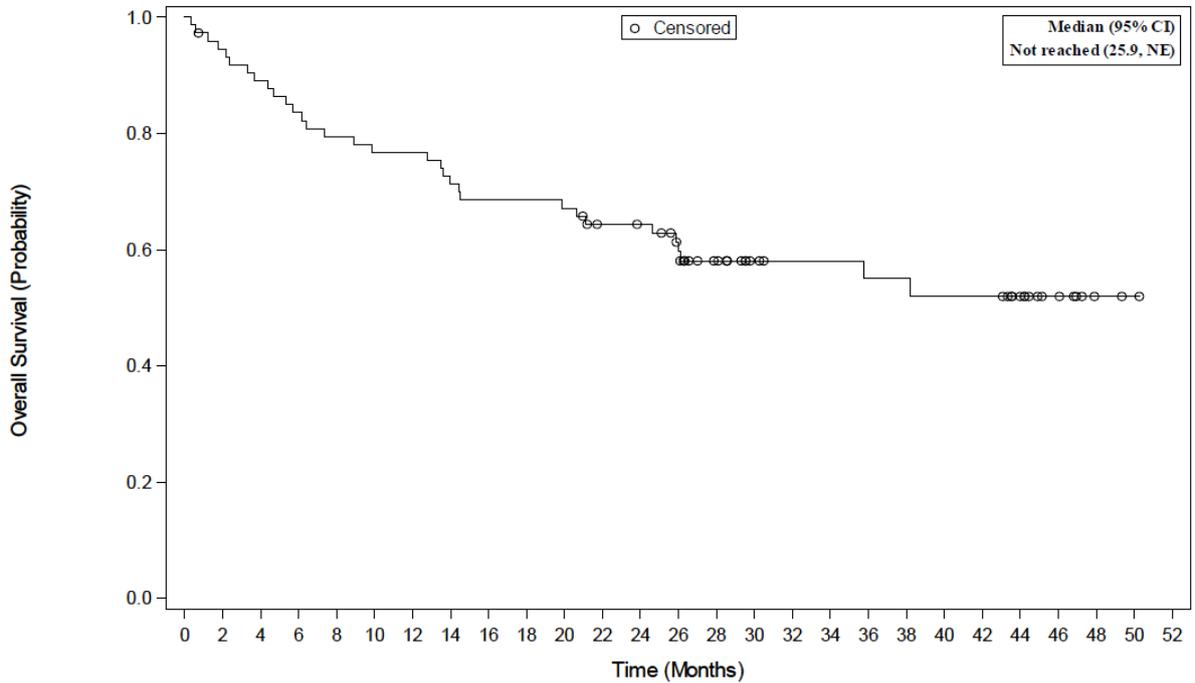
Studie ZUMA-2 Gesamtüberleben	FAS N = 74
Tod, n (%)	32 (43)
Zensierungen, n (%)	42 (57)
Lebend	40
Lost to Follow-up	2
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min, max)	26,0 (0,4; 50,3)
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ¹⁾	NR [25,9; NE]
Gesamtüberleben zu Monat 3 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	91,8 [82,7; 96,2]
Gesamtüberleben zu Monat 6 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	83,6 [72,9; 90,3]
Gesamtüberleben zu Monat 9 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	78,1 [66,8; 86,0]
Gesamtüberleben zu Monat 12 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	76,7 [65,3; 84,8]
Gesamtüberleben zu Monat 18 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	68,5 [56,5; 77,8]
Gesamtüberleben zu Monat 24 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	64,4 [52,3; 74,2]
Gesamtüberleben zu Monat 30 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	58,1 [45,7; 68,6]
Gesamtüberleben zu Monat 36 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	55,0 [41,9; 66,4]
Gesamtüberleben zu Monat 42 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾³⁾	52,0 [38,3; 64,0]

¹⁾ Die mediane Überlebensdauer umfasst im FAS die Zeit von Studieneintritt/Leukapherese bis Tod oder Zensierung. Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Ausnahme bildeten Personen, die nach dem Datenschnitt nachweislich lebten oder verstorben waren. Diese wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Berechnungsmethode nicht beschrieben.

²⁾ Berechnete Wahrscheinlichkeit, dass eine Person zum gegebenen Zeitpunkt ereignisfrei ist. Ab Monat 12 werden die Schätzer in 6 Monatsintervallen berichtet.

³⁾ Schätzer für weitere Zeitpunkte werden nicht berichtet, da die Anzahl Personen unter Risiko zu gering ist, z. B. Monat 48 n=2.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NR: nicht erreicht, NE: nicht schätzbar.



Subjects at risk	74	69	65	61	58	56	56	52	50	50	49	44	43	37	29	21	19	19	18	18	17	17	12	7	2	1	0
(Subjects censored)	(0)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(4)	(5)	(8)	(15)	(23)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(30)	(35)	(40)	(41)	(42)

Abbreviations: NE, not estimable.

Data cutoff date = 31Dec2020

Data Source: ADSL, ADTTE

Program Name: f_los

Page 1 of 1

Output Generated: 20210430T12:08

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben im FAS
(Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19; Datenschnitt: 31.12.2020) [5]

5.3 Morbidität

Bestes Objektives Ansprechen: Komplettes Ansprechen

Tabelle 7: Komplettes Ansprechen als „Bestes Objektives Ansprechen“ in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020, ergänzend dargestellter Endpunkt)

Studie ZUMA-2 Komplettes Ansprechen als „Bestes Objektives Ansprechen“	FAS N = 74
Personen mit CR gemäß Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal, n (%) [95%-KI] ¹⁾	46 (62) [50,1; 73,2]

¹⁾ Clopper-Pearson-Methode.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall.

EQ-5D-VAS

Mit der Stellungnahme reicht der pU Angaben zur Anzahl an Personen, die zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (Screening, Woche 4, Monat 3 und Monat 6) nicht verstorben waren, zur Berechnung der Rücklaufquote für den Datenschnitt vom 31.12.2020 nach. Anhand der nachgereichten Angaben ist davon auszugehen, dass zu Monat 6 für mehr als 70 % der noch nicht verstorbenen Personen Angaben zur EQ-5D-VAS (Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions) vorliegen. Zu Monat 6 lag der Mittelwert (Standardabweichung) bei 84,3 (16,9) bzw. der Median (min; max) bei 90 (20; 100). Eine neue Analyse über Veränderung der EQ-5D-VAS auf Basis von kontinuierlichen Daten wurde nicht vorgelegt. Die vorgelegte Responderanalyse basiert nicht auf einer Responderchwelle von 15 %. Zudem ist in der Responderanalyse unklar, ob zur Berechnung des prozentualen Anteils an Personen mit einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte nur Personen berücksichtigt wurden, für die zu beiden Zeitpunkten (Baseline und Monat 6) Angaben vorliegen. Diese Anzahl ging für den in der Nutzenbewertung dargestellten Datenschnitt vom 24.07.2019 aus der Analyse der kontinuierlichen Daten hervor, welche für den Datenschnitt vom 31.12.2020 nicht vorliegt. Weitere Ergebnisse zur EQ-5D-VAS können daher nicht dargestellt werden.

5.4 Sicherheit

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) innerhalb des FAS und der mITT-/Sicherheitspopulation ist in Tabelle 8 zusammengefasst. UE innerhalb des FAS schließen alle UE ab dem Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie / der Leukapherese ein und beinhalten somit auch UE, die während der konditionierenden Chemotherapie oder Brückenchemotherapie aufgetreten sind. Innerhalb der mITT-/Sicherheitspopulation werden Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) berichtet, welche nach Behandlung mit KTE-X19 aufgetreten sind.

*Tabelle 8: Zusammenfassung der UE in der Studie ZUMA-2
(Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020)*

Studie ZUMA-2 Zusammenfassung der UE	UE¹⁾²⁾³⁾ FAS N = 74 n (%)	TEAE¹⁾³⁾⁴⁾ mITT-/Sicherheits- population N = 68 n (%)
Personen mit mindestens einem...		
UE	74 (100)	68 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ⁵⁾	72 (97)	67 (99)
SUE	58 (78)	48 (71)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	k. A.	- ⁶⁾

¹⁾ UE, die zu oder nach einer erneuten KTE-X19-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt.

²⁾ UE, ab Einschluss in die Studie zum Zeitpunkt der Leukapherese

³⁾ Nach der Infusion wurden UE nur in der Post-Treatment-Phase vollständig erfasst. Diese dauerte 3 Monate oder bis zur Krankheitsprogression und dem damit verbundenen Ausscheiden aus der Post-Treatment-Phase. In der sich daran anschließenden Langzeitnachsbeobachtungsphase wurden lediglich spezifische UE/SUE (z. B. neurologische UE/SUE, hämatologische UE/SUE, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten) für 24 Monate nach der Behandlung mit KTE-X19 oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung erfasst, je nachdem was zuerst eintritt.

⁴⁾ TEAE umfassen UE nach Verabreichung der KTE-X19-Infusion.

⁵⁾ Der Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurde nach dem überarbeiteten Graduierungssystem von Lee et al. (2014) [12] beurteilt. Bei allen anderen UE erfolgte die Festlegung des Schweregrads anhand CTCAE (Version 4.03).

⁶⁾ UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, sind nach Verabreichung der KTE-X19-Infusion nicht mehr möglich.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

UE jeglichen Schweregrads und schwere UE (Grad 3 oder höher) nach Systemorganklasse und Preferred Term sind in Tabelle 9 aufgelistet. Angaben zur Systemorganklasse konnten für die UE innerhalb des FAS nicht identifiziert werden.

*Tabelle 9: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und UE \geq Grad 3 mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ZUMA-2
(Kohorte 1; Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020)*

Studie ZUMA-2	UE¹⁾²⁾³⁾	UE¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	TEAE¹⁾³⁾⁵⁾	TEAE¹⁾³⁾⁴⁾⁵⁾
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	FAS N = 74 <i>n (%)</i>	\geq Grad 3 FAS N = 74 <i>n (%)</i>	mITT-/Sicherheitspopulation N = 68 <i>n (%)</i>	\geq Grad 3 mITT-/Sicherheitspopulation N = 68 <i>n (%)</i>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k. A.	k. A.	66 (97)	14 (21)
Fieber	65 (88)	9 (12)	64 (94)	9 (13)
Schüttelfrost	30 (41)	- ⁶⁾	28 (41)	- ⁶⁾
Fatigue	33 (45)	- ⁶⁾	26 (38)	- ⁶⁾
Ödem peripher	18 (24)	- ⁶⁾	15 (22)	- ⁶⁾
Asthenie	14 (19)	- ⁶⁾	13 (19)	- ⁶⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	k. A.	k. A.	59 (87)	53 (78)
Anämie	49 (66)	37 (50)	46 (68)	35 (51)
Neutropenie	27 (36)	25 (34)	25 (37)	23 (34)
Thrombozytopenie	18 (24)	11 (15)	16 (24)	11 (16)
Leukopenie	11 (15)	10 (14)	11 (16)	10 (15)
Febrile Neutropenie	- ⁶⁾	6 (8)	- ⁶⁾	5 (7)
Lymphopenie	- ⁶⁾	6 (8)	- ⁶⁾	4 (6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	k. A.	k. A.	54 (79)	30 (44)
Hypophosphatämie	27 (36)	17 (23)	25 (37)	15 (22)
Hypalbuminämie	23 (31)	- ⁶⁾	23 (34)	- ⁶⁾
Hyponatriämie	22 (30)	7 (9)	22 (32)	7 (10)
Hypokaliämie	23 (31)	5 (7)	21 (31)	5 (7)
Hypokalzämie	21 (28)	4 (5)	19 (28)	4 (6)
Appetit vermindert	21 (28)	- ⁶⁾	14 (21)	- ⁶⁾
Hyperglykämie	14 (19)	- ⁶⁾	13 (19)	- ⁶⁾
Hypomagnesiämie	12 (16)	- ⁶⁾	10 (15)	- ⁶⁾
Untersuchungen	k. A.	k. A.	53 (78)	42 (62)
Neutrophilenzahl erniedrigt	37 (50)	36 (49)	37 (54)	36 (53)
Thrombozytenzahl vermindert	36 (49)	27 (36)	35 (51)	26 (38)
Leukozytenzahl erniedrigt	28 (38)	28 (38)	28 (41)	28 (41)
Alanin-Aminotransferase erhöht	23 (31)	6 (8)	21 (31)	6 (9)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	15 (20)	7 (9)	14 (21)	7 (10)
Kreatinin im Blut erhöht	9 (12)	- ⁶⁾	9 (13)	- ⁶⁾

Studie ZUMA-2	UE¹⁾²⁾³⁾	UE¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	TEAE¹⁾³⁾⁵⁾	TEAE¹⁾³⁾⁴⁾⁵⁾
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	FAS N = 74 <i>n (%)</i>	≥ Grad 3 FAS N = 74 <i>n (%)</i>	mITT-/Sicher- heitspopulation N = 68 <i>n (%)</i>	≥ Grad 3 mITT-/Sicher- heitspopulation N = 68 <i>n (%)</i>
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	9 (12)	– ⁶⁾	8 (12)	– ⁶⁾
Lymphozytenzahl erniedrigt	– ⁶⁾	7 (9)	7 (10)	6 (9)
Bilirubin im Blut erhöht	10 (14)	– ⁶⁾	– ⁶⁾	– ⁶⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	k. A.	k. A.	51 (75)	9 (13)
Übelkeit	40 (54)	– ⁶⁾	22 (32)	– ⁶⁾
Obstipation	26 (35)	– ⁶⁾	20 (29)	– ⁶⁾
Diarrhö	23 (31)	– ⁶⁾	18 (26)	– ⁶⁾
Erbrechen	11 (15)	– ⁶⁾	8 (12)	– ⁶⁾
Dysphagie	7 (9)	– ⁶⁾	7 (10)	– ⁶⁾
Gefäßerkrankungen	k. A.	k. A.	50 (74)	22 (32)
Hypotonie	35 (47)	15 (20)	35 (51)	15 (22)
Hypertonie	16 (22)	9 (12)	15 (22)	9 (13)
Erkrankungen des Nervensystems	k. A.	k. A.	48 (71)	19 (28)
Kopfschmerz	27 (36)	– ⁶⁾	24 (35)	– ⁶⁾
Tremor	24 (32)	– ⁶⁾	24 (35)	– ⁶⁾
Enzephalopathie	18 (24)	12 (16)	18 (26)	12 (18)
Aphasie	10 (14)	– ⁶⁾	10 (15)	– ⁶⁾
Schwindelgefühl	10 (14)	– ⁶⁾	10 (15)	– ⁶⁾
Somnolenz	8 (11)	– ⁶⁾	8 (12)	– ⁶⁾
Lethargie	8 (11)	– ⁶⁾	7 (10)	– ⁶⁾
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	k. A.	k. A.	49 (72)	18 (26)
Hypoxie	27 (36)	15 (20)	26 (38)	14 (21)
Husten	31 (42)	– ⁶⁾	26 (38)	– ⁶⁾
Dyspnoe	19 (26)	– ⁶⁾	14 (21)	– ⁶⁾
Pleuraerguss	13 (18)	– ⁶⁾	12 (18)	– ⁶⁾
Lungenversagen	– ⁶⁾	6 (8)	– ⁶⁾	4 (6)
Herzkrankungen	k. A.	k. A.	40 (59)	–⁶⁾
Tachykardie	23 (31)	– ⁶⁾	21 (31)	– ⁶⁾
Sinustachykardie	9 (12)	– ⁶⁾	9 (13)	– ⁶⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	k. A.	k. A.	38 (56)	23 (34)
Pneumonie	15 (20)	11 (15)	13 (19)	10 (15)
Infektion der oberen Atemwege	10 (14)	– ⁶⁾	10 (15)	– ⁶⁾
Sepsis	– ⁶⁾	4 (5)	– ⁶⁾	4 (6)
Psychiatrische Erkrankungen	k. A.	k. A.	34 (50)	10 (15)
Verwirrtheitszustand	14 (19)	8 (11)	14 (21)	8 (12)
Schlaflosigkeit	15 (20)	– ⁶⁾	12 (18)	– ⁶⁾
Angst	14 (19)	– ⁶⁾	11 (16)	– ⁶⁾

Studie ZUMA-2	UE¹⁾²⁾³⁾	UE¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	TEAE¹⁾³⁾⁵⁾	TEAE¹⁾³⁾⁴⁾⁵⁾
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	FAS N = 74 <i>n (%)</i>	≥ Grad 3 FAS N = 74 <i>n (%)</i>	mITT-/Sicher- heitspopulation N = 68 <i>n (%)</i>	≥ Grad 3 mITT-/Sicher- heitspopulation N = 68 <i>n (%)</i>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	k. A.	k. A.	25 (37)	4 (6)
Muskelschwäche	9 (12)	⁻⁶⁾	9 (13)	⁻⁶⁾
Rückenschmerzen	10 (14)	⁻⁶⁾	8 (12)	⁻⁶⁾
Arthralgie	8 (11)	⁻⁶⁾	7 (10)	⁻⁶⁾
Myalgie	8 (11)	⁻⁶⁾	7 (10)	⁻⁶⁾
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	k. A.	k. A.	24 (35)	⁻⁶⁾
Ausschlag	11 (15)	⁻⁶⁾	9 (13)	⁻⁶⁾
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	k. A.	k. A.	21 (31)	6 (9)
Akute Nierenschädigung	13 (18)	6 (8)	9 (13)	5 (7)
Harnretention	10 (14)	⁻⁶⁾	8 (12)	⁻⁶⁾
Augenerkrankungen	k. A.	k. A.	11 (16)	⁻⁶⁾
Erkrankungen des Immunsystems	k. A.	k. A.	12 (18)	⁻⁶⁾
Hypogammaglobulinämie	13 (18)	⁻⁶⁾	12 (18)	⁻⁶⁾
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	k. A.	k. A.	8 (12)	6 (9)
B-Zell-Lymphom	⁻⁶⁾	5 (7)	⁻⁶⁾	⁻⁶⁾

¹⁾ UE, die zu oder nach einer erneuten KTE-X19-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt.

²⁾ UE, ab Einschluss in die Studie zum Zeitpunkt der Leukapherese.

³⁾ Nach der Infusion wurden UE nur in der Post-Treatment-Phase vollständig erfasst. Diese dauerte 3 Monate oder bis zur Krankheitsprogression und dem damit verbundenen Ausscheiden aus der Post-Treatment-Phase. In der sich daran anschließenden Langzeitnachsbeobachtungsphase wurden lediglich spezifische UE/SUE (z. B. neurologische UE/SUE, hämatologische UE/SUE, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten) für 24 Monate nach der Behandlung mit KTE-X19 oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung erfasst, je nachdem was zuerst eintritt.

⁴⁾ Der Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurde nach dem überarbeiteten Graduierungssystem von Lee et al. (2014) [12] beurteilt. Bei allen anderen UE erfolgte die Festlegung des Schweregrads anhand CTCAE (Version 4.03).

⁵⁾ TEAE umfassen UE nach Verabreichung der KTE-X19-Infusion.

⁶⁾ Häufigkeit kleiner als Schwellenwert für Darstellung (10 % bzw. 5 % für UE bzw. schwere UE).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach Systemorganklasse und Preferred Term sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Angaben zu Systemorganklassen konnten für die SUE innerhalb des FAS nicht identifiziert werden.

Tabelle 10: SUE mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach Preferred Term in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020)

Studie ZUMA-2 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	SUE ¹⁾²⁾³⁾ FAS N = 74 n (%)	Schwerwiegende TEAE ¹⁾³⁾⁴⁾ mITT-/Sicherheits- population N = 68 n (%)
Erkrankungen des Nervensystems	k. A.	20 (29)
Enzephalopathie	12 (16)	12 (18)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	k. A.	21 (31)
Pneumonie	12 (16)	11 (16)
Sepsis	4 (5)	4 (6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k. A.	15 (22)
Fieber	15 (20)	14 (21)
Gefäßerkrankungen	k. A.	13 (19)
Hypotonie	11 (15)	11 (16)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	k. A.	10 (15)
Hypoxie	8 (11)	7 (10)
Respiratorische Insuffizienz	6 (8)	4 (6)
Untersuchungen	k. A.	7 (10)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	k. A.	6 (9)
Anämie	5 (7)	4 (6)
Psychiatrische Erkrankungen	k. A.	6 (9)
Verwirrtheit	5 (7)	5 (7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	k. A.	6 (9)
Akute Nierenschädigung	6 (8)	5 (7)
Herzerkrankungen	k. A.	4 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	k. A.	5 (7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	k. A.	5 (7)

¹⁾ SUE, die zu oder nach einer erneuten KTE-X19-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt.

²⁾ SUE, ab Einschluss in die Studie zum Zeitpunkt der Leukapherese.

³⁾ Nach der Infusion wurden UE nur in der Post-Treatment-Phase vollständig erfasst. Diese dauerte 3 Monate oder bis zur Krankheitsprogression und dem damit verbundenen Ausscheiden aus der Post-Treatment-Phase. In der sich daran anschließenden Langzeitnachsbeobachtungsphase wurden lediglich spezifische UE/SUE (z. B. neurologische UE/SUE, hämatologische UE/SUE, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten) für 24 Monate nach der Behandlung mit KTE-X19 oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung erfasst, je nachdem was zuerst eintritt.

⁴⁾ Schwerwiegende TEAE umfassen SUE nach Verabreichung der KTE-X19-Infusion.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

*Tabelle 11: UE von besonderem Interesse in der Studie ZUMA-2
(Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2020)*

Studie ZUMA-2 UE von besonderen Interesse¹⁾	mITT-/Sicherheits- population N = 68 n (%)
Identifizierte Risiken	
Zytokin-Freisetzungssyndrom	62 (91)
Neurologische Ereignisse	43 (63)
Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie)	65 (96)
Infektionen	36 (53)
Hypogammaglobulinämie	14 (21)
Potentielle Risiken	
Immunogenität	k. A. ²⁾
Sekundäre Malignitäten	k. A. ²⁾
Replikationskompetente Retroviren	0
Tumorlyse-Syndrom	1 (1)

¹⁾ UE, die nach der Verabreichung der KTE-X19-Infusion aufgetreten sind. UE, die zu oder nach einer erneuten KTE-X19-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt.

²⁾ Der pU gibt an, dass die UE vom besonderem Interesse Immunogenität und sekundäre Malignität ausschließlich in der primären Analyse betrachtet wurden. Es liegen keine Daten für den aktuellen Datenschnitt vor.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis.

6 Zusammenfassung

Insgesamt weist der nachgereichte indirekte Vergleich basierend auf individuellen Patientendaten Limitationen insbesondere hinsichtlich unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien der beiden zu vergleichenden Populationen sowie fehlende Adjustierungsmöglichkeiten für wichtige prognostische Faktoren auf. Ein unverzerrter, kausaler Effekt für den Vergleich von KTE-X19 mit der Standardbehandlung kann auf Basis der vorgelegten Analyse nicht geschätzt werden. Deshalb wird der Vergleich insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Es ergeben sich daher keine Änderungen an den Schlussfolgerungen der Nutzenbewertung.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie ZUMA-2, ergänzt um die Angaben des aktuellsten Datenschnitts, werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle 12: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ZUMA-2
(Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19)**

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ZUMA-2	FAS N = 74
Mortalität¹⁾	
Todesfälle, n (%)	32 (43)
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ²⁾	NR [25,9; NE]
Gesamtüberleben zu Monat 36 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ³⁾	55,0 [41,9; 66,4]
Morbidität⁴⁾	
<i>EQ-5D-VAS: Veränderung zu Baseline, Mittelwert [95%-KI]</i>	
Woche 4	-7,8 [-12,8; -2,7] ⁵⁾
Monat 3	-2,4 [-7,0; 2,3] ⁶⁾
Sicherheit¹⁾⁷⁾, n (%)	
n = 68⁸⁾	
UE CTCAE-Grad \geq 3	67 (99)
SUE	48 (71)
Zytokin-Freisetzungssyndrom ⁹⁾	62 (91)
Zytopenie ⁹⁾	65 (96)
Neurologische Ereignisse ⁹⁾	43 (63)
Infektionen ⁹⁾	36 (53)
Hypogammaglobulinämie ⁹⁾	14 (21)
Sekundäre Malignitäten ⁹⁾	k. A. ¹⁰⁾
Tumorlyse-Syndrom ⁹⁾	1 (1)
Immunogenität ⁹⁾	k. A. ¹¹⁾
Replikationskompetente Retroviren ⁹⁾	0

¹⁾ Datenschnitt vom 31.12.2020.

²⁾ Die mediane Überlebensdauer umfasst im FAS die Zeit von Studieneintritt/Leukapherese bis Tod oder Zensierung. Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Eine Ausnahme bildeten Personen, die nach dem Datenschnitt nachweislich lebten oder verstorben waren. Diese wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Berechnungsmethode nicht beschrieben.

³⁾ Berechnete Wahrscheinlichkeit, dass eine Person zum gegebenen Zeitpunkt ereignisfrei ist.

⁴⁾ Datenschnitt vom 24.07.2019.

⁵⁾ n = 50.

⁶⁾ n = 53.

⁷⁾ Es werden nur nach der KTE-X19-Infusion aufgetretene Ereignisse dargestellt. UE, die mit oder nach einer erneuten KTE-X19-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt.

⁸⁾ Sicherheitspopulation.

⁹⁾ UE von besonderem Interesse.

¹⁰⁾ Es liegen keine Angaben zum Datenschnitt vom 31.12.2020 vor; für den Datenschnitt vom 31.12.2019 werden keine Ereignisse berichtet.

¹¹⁾ Es liegen keine Angaben zum Datenschnitt vom 31.12.2020 vor; für den Datenschnitt vom 24.07.2019 werden keine Ereignisse berichtet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht schätzbar; NR: nicht erreicht; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Faria R, Hernandez Alava M, Manca A, Wailoo AJ.** The use of observational data to inform estimates of treatment effectiveness in technology appraisal: methods for comparative individual patient data [online]. Sheffield (GBR): Decision Support Unit; 05.2015. [Zugriff: 07.07.2021]. (NICE DSU technical support document; Band 17). URL: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD17-DSU-Observational-data-FINAL.pdf>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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: autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen [online]. Berlin (GER): G-BA; 17.05.2021. [Zugriff: 08.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4479/2021-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive%20Zellen_D-633.pdf.
3. **Gilead Sciences.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus), rezidiertes oder refraktäres MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 15.02.2021. [Zugriff: 07.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4478/2021-02-15_Modul4A_Tecartus.pdf.
4. **Gilead Sciences.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen/ KTE-X19/ Tecartus [unveröffentlicht]. 07.06.2021.
5. **Gilead Sciences.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen/ KTE X19/ Tecartus; Ergänzende Unterlagen im Rahmen der Stellungnahme; Ergebnisse der Follow-up-Analyse der ZUMA-2 Studie (Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2020) [unveröffentlicht]. 07.06.2021.
6. **Gilead Sciences.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen/ KTE X19/ Tecartus; Nachreichung [unveröffentlicht]. 28.06.2021.
7. **Gilead Sciences.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen/ KTE X19/ Tecartus; Nachreichung; ZUMA-2 datacutoff; outputtables listings [unveröffentlicht]. 31.12.2020.
8. **Kite Pharma.** A phase 2 multicenter study evaluating the efficacy of KTE-X19 in subjects with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (ZUMA-2); primary analysis clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.

9. **Kite Pharma.** A phase 2 multicenter study evaluating the efficacy of KTE-X19 in subjects with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (ZUMA-2); study protocol [online]. NCT02601313. In: ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriff: 19.04.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/13/NCT02601313/Prot_000.pdf.
10. **Kite Pharma.** A phase 2 multicenter study evaluating the efficacy of KTE-X19 in subjects with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (ZUMA-2); summary of ZUMA-2 update analysis (data cutoff 31 december 2019) [unveröffentlicht]. 2020.
11. **Kite Pharma.** Real-world survival, treatment patterns, and healthcare resource utilization among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in Europe; protocol retrospective chart review [unveröffentlicht]. 20.11.2019.
12. **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.
13. **Precisionheor.** Indirect comparison of KTE-X19 versus standard of care for relapsed or refractory mantle cell lymphoma previously treated with bruton tyrosine kinase inhibitors using real-world data from Europe prepared for Kite Pharma; statistical analysis plan, version 2 [unveröffentlicht]. 30.10.2020.
14. **Precisionheor.** Indirect comparison of KTE-X19 versus standard of care for relapsed or refractory mantle cell lymphoma previously treated with bruton tyrosine kinase inhibitors using real-world data from Europe prepared for Kite Pharma; technical report, version 3 [unveröffentlicht]. 15.03.2021.
15. **Precisionheor.** Updated meta-analysis and indirect comparison of interventions for relapsed or refractory mantle cell lymphoma previously treated with bruton tyrosine kinase inhibitors. Technical report; prepared for Kite Pharm, version 1 [unveröffentlicht]. 2020.

Anhang

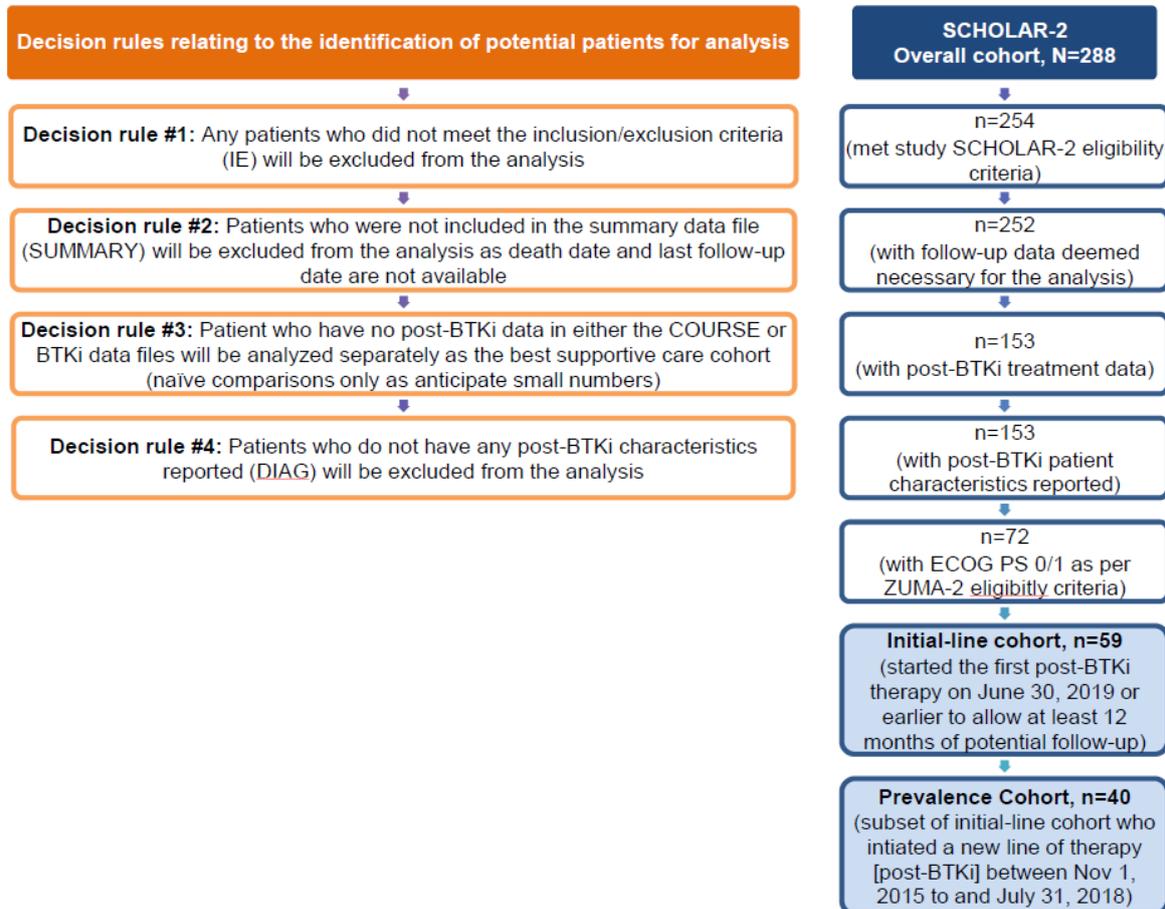
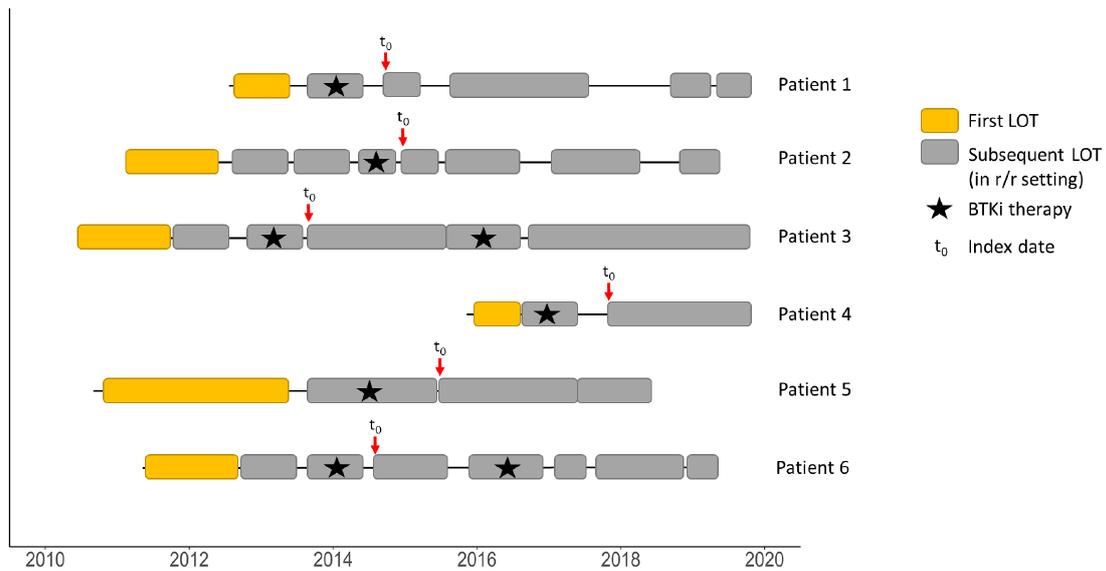
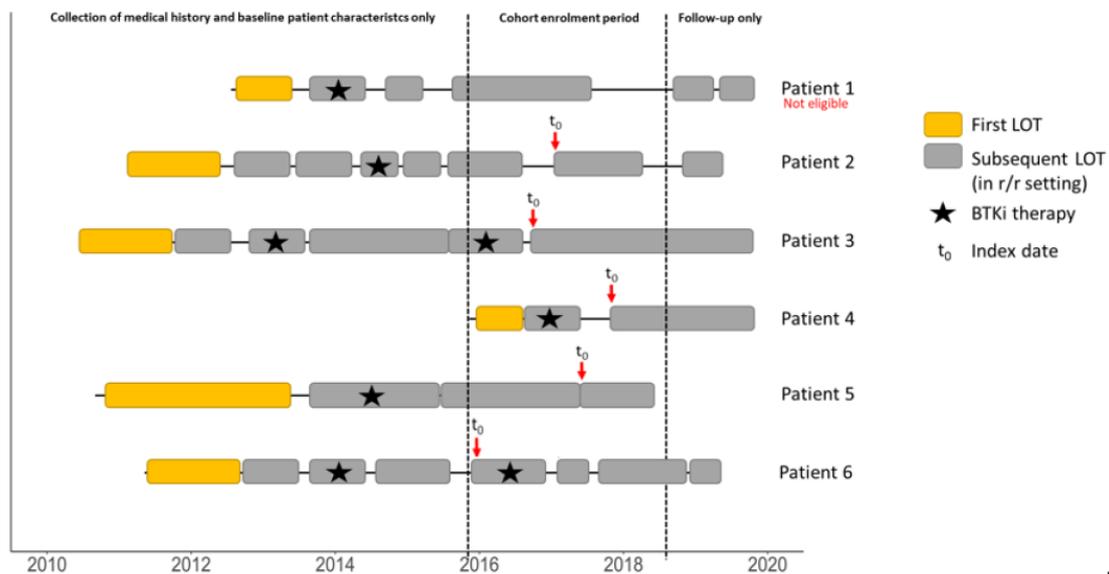


Abbildung 2: Patientenfluss der Studie SCHOLAR-2



Note: Patient 1-6 represents hypothetical patient numbers. The time period prior to 't₀' was used for collection of medical history and baseline characteristics. To allow for a minimum of 12-month potential follow-up after the index date, patients without an index date of June 30th, 2019 or earlier were not included. **Abbreviations:** BTKi, Bruton tyrosine kinase inhibitor; LOT, line of therapy; t₀, index time (which represents the time of cohort entry and start of follow-up); R/R, relapsed/refractory

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Generierung der Initial-Line-Kohorte der Studie SCHOLAR-2



Note: Patient 1-6 represents hypothetical patient numbers. In the above scenario, Patient 1 was not eligible for cohort inclusion because no therapy was initiated during the study period from November 01, 2015 (study start date of ZUMA-2) to July 31, 2018 (approximately one year prior to primary analysis cut-off date for ZUMA-2). The time period prior to 't₀' was used for collection of medical history and baseline characteristics. The 'follow-up only' period was for ongoing follow-up for patients included in the cohort. **Abbreviations:** BTKi, Bruton tyrosine kinase inhibitor; LOT, line of therapy; t₀, index time (which represents the time of cohort entry and start of follow-up); R/R, relapsed/refractory

Abbildung 4: Schematische Darstellung der Generierung der Period-Prevalence-Kohorte der Studie SCHOLAR-2