

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. Kapitel 5 § 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)**

Nutzenbewertung nach Fristablauf

Datum der Veröffentlichung: 15. August 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund	8
1 Fragestellung	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	10
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	11
2.3 Endpunkte	22
2.3.1 Mortalität	22
2.3.2 Morbidität	23
2.3.3 Lebensqualität	27
2.3.4 Sicherheit	28
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	31
2.4 Statistische Methoden	32
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	33
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	34
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	34
3.2 Mortalität	44
3.3 Morbidität	47
3.4 Lebensqualität	47
3.5 Sicherheit	47
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	61
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Axicabtagen-Ciloleucel	61
4.2 Design und Methodik der Studie	62
4.3 Mortalität	66
4.4 Morbidität	67
4.5 Lebensqualität	68
4.6 Sicherheit	68
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	72
Referenzen	73
Anhang	76

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	10
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ZUMA-1	11
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ZUMA-1.....	19
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie ZUMA-1	20
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ZUMA-1	22
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ZUMA-1.....	31
Tabelle 7: Allgemeine Angaben zu den Studienphasen in der Studie ZUMA-1; FAS (Datenschnitt: 11.08.2018)	35
Tabelle 8: Charakterisierung der Population der Studie ZUMA-1 (Datenschnitt: 11.08.2018) ...	38
Tabelle 9: Angaben zur Studienmedikation in der Studie ZUMA-1; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2018).....	42
Tabelle 10: Angaben zur Begleitmedikation von Interesse in der Studie ZUMA-1; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2018).....	43
Tabelle 11: Ergebnisse zur Mortalität der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der Updateanalyse zu Monat 60 (Datenschnitt: 11.08.2021) bzw. Monat 24 für Phase I; FAS (Datenschnitt: 11.08.2018)	45
Tabelle 12: Zusammenfassung der UE in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2018).....	48
Tabelle 13: Zusammenfassung der UE aufgeteilt nach Studienabschnitten in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2018)	49
Tabelle 14: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und > 1 Person sowie UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz von $\geq 5\%$ und > 1 Person in der Studie ZUMA-1; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2018).....	51
Tabelle 15: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Person nach Preferred Terms zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse in der Studie ZUMA-1; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2018).....	56
Tabelle 16: UE von besonderem Interesse in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2018).....	58
Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ZUMA-1 – Phase I und Kohorten 1 und 2 der Phase II	72
Tabelle 18: Angaben zur Patientenselektion der Vergleichspopulation der Studie SCHOLAR-1 (Status: Last Refractory) für die Analyse des Gesamtüberlebens.....	81
Tabelle 19: Charakterisierung der Populationen der Studie ZUMA-1 (FAS) gegenüber der Analysepopulation der Studie SCHOLAR-1 (Status: Last Refractory; Survival-FAS) ...	82
Tabelle 20: Ergebnisse zum Gesamtüberleben zwischen der Population der Studie ZUMA-1 (FAS) gegenüber der Studie SCHOLAR-1 (Status: Last Refractory, Survival-FAS) (Datenschnitt: 11.08.2021)	83

Tabelle 21: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (stratifiziert nach Therapierefraktärität und SCT) zwischen der Population der Studie ZUMA-1 (FAS) gegenüber der Studie SCHOLAR-1 (Status: Last Refractory, Survival-FAS) (Datenschnitt: 11.08.2021)	84
Tabelle 22: Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse; FAS (Datenschnitt: 11.08.2018)	89
Tabelle 23: Zusammenfassung der UE in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse; FAS (Datenschnitt: 11.08.2018)	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Graphische Darstellung der verschiedenen Abschnitte der Studie ZUMA-1 (in Phase II); eigene Abbildung	18
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für Personen mit DLBCL (Kohorte 1, N = 81); FAS (Datenschnitt: 11.08.2021)	46
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für Personen mit TFL (Kohorte 2, N = 21); FAS (Datenschnitt: 11.08.2021)	46
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für Personen mit PMBCL (Kohorte 2, N = 9); FAS (Datenschnitt: 11.08.2021)	47
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve (unstratifiziert) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“; Population der Studie ZUMA-1 gegenüber der Studie SCHOLAR-1 (Status: Last Refractory); FAS (Datenschnitt: 11.08.2021)	85

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
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
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
FDG	Fluorodeoxyglucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLGT	High Level Group Term
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	modifizierte Intention to Treat
N	Anzahl
n. e.	nicht erreicht
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PD	Progrediente Erkrankung (Progressive Disease)
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PMBCL	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PSM	Propensity Score Matching
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCR	Replication-Competent Retrovirus
SAP	Statistischer Analyseplan

SCT	Stammzelltransplantation
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematischer Literaturreview
SMQ	Standardisierte MedDRA-Queries
SOC	Systemorganklasse
SPD	Summe der Produkte der Durchmesser
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFL	Transformiertes follikuläres Lymphom
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel in seiner Sitzung am 9. August 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 13. Mai 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. August 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Axicabtagen-Ciloleucl (Yescarta®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten folgender Indikationen eingeschlossen [25]:

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

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

Folgende Angaben zur Dosierung und Vorbehandlung sind in der Fachinformation enthalten:

- Ein Einzel-Infusionsbeutel enthält eine Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen.
- Die Vorbehandlung entspricht einem Chemotherapieschema zur Lymphodepletion, das aus intravenös verabreichtem Cyclophosphamid 500 mg/m^2 und intravenös verabreichtem Fludarabin 30 mg/m^2 besteht und sollte am 5., 4. und 3. Tag vor Infusion von Yescarta verabreicht werden.
- Als Prämedikation ist die Gabe von oralem Paracetamol 500–1.000 mg und intravenösem oder oralem (oder äquivalentem) Diphenhydramin 12,5 bis 25 mg ca. 1 Stunde vor der Yescarta-Infusion empfohlen.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
ZUMA-1 ¹⁾ (KTE-C19-101)	Ja	Ja	Ja	-
EBMT-Registerstudie (KT-EU-471-0117)	Ja	Ja	Nein ²⁾	Keine getrennte Darstellung von DLBCL und PMBCL. Ausschließlich Erfassung von tatsächlich infundierten Personen. Unzureichend aufbereiteter Zwischenbericht durch das EBMT-Register (z. B. Patientenfluss unklar).
Systematischer Literaturreview	Ja	Ja	Nein ²⁾	Teils kurzer medianer Follow-up in den Beobachtungs- und Registerstudien. Hoher Anteil fehlender Daten und heterogene Erhebung von Endpunkten. Ausschließlich Erfassung von tatsächlich infundierten Personen.
NCI 09-C-0082 (NCT00924326)	Ja	Nein	Nein	Phase-I-Dosisfindungsstudie
ZUMA-7	Ja	Nein	Nein	Abweichende Patientenpopulation, Axicabtagen-Ciloleucl als Zweitlinientherapie.
ZUMA-9	Ja	Nein	Nein	Keine Ergebnisse vorliegend.
KT-US-982-5968 (NCT05041309)	Ja	Nein	Nein	Langzeit-Nachbeobachtung; keine Ergebnisse vorliegend.
Studien zu externen Kontrollen				
SCHOLAR-1 ¹⁾	Ja	Ja	Nein ³⁾	Hinreichende Vergleichbarkeit mit Studie ZUMA-1 nicht dokumentiert. Verfahren zur statistischen Adjustierung nicht ausreichend.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR [2].

²⁾ Ausführliche Begründung siehe Anhang.

³⁾ Ergänzende Darstellung im Anhang.

Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; EPAR: European Public Assessment Report; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Zur Nutzenbewertung für Axicabtagen-Ciloleucel herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Axicabtagen-Ciloleucel [11]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie KTE-C19-101 (ZUMA-1) inklusive Zusatzanalysen für die frühe Nutzenbewertung [20,21,22,23,24,26]
- Dokumente der Erstbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet inkl. Stellungnahmeverfahren [3,5,6,9,12]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Axicabtagen-Ciloleucel basieren auf der Zulassungsstudie KTE-C19-101 (ZUMA-1). ZUMA-1 ist in zwei separate Phasen aufgeteilt. Phase II besteht aus 6 separaten Kohorten, wobei Kohorte 1 und 2 die pivotalen Kohorten darstellen und die Kohorten 3–6 Teil der „Safety Management Studie“ sind. Der Safety-Management-Teil wurde in mehreren Protokollamendments an der laufenden Studie ZUMA-1 ergänzt und hatte zum Ziel, die Auswirkungen von prophylaktischen Therapien auf die Toxizität von Axicabtagen-Ciloleucel zu untersuchen. Dem pU wird in seiner Argumentation gefolgt, dass die Behandlung in den Kohorten 3–6 nicht fachinformationskonform ist. Die Kohorten werden aufgrund dessen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Neben einer Prophylaxe mit Levetiracetam an Tag 0 von Infusion, wurden abhängig von der Kohorte zusätzlich noch Tocilizumab oder Kortikosteroide prophylaktisch vor bzw. an den Tagen nach der Infusion eingesetzt. Auch eine Brückentherapie bzw. ein Debulking als Brückentherapie war möglich. Der prophylaktische Einsatz von Arzneimitteln ist gemäß Fachinformation nicht vorgesehen. Aufgrund von Wirksamkeitsbedenken wird die Anwendung systemischer Kortikosteroide sogar explizit nicht empfohlen. Für die Nutzenbewertung sind daher ausschließlich die Phase I sowie die Kohorten 1 und 2 der pivotalen Phase II relevant, die zusammen mit der Intervention in den Tabellen 2–4 charakterisiert werden. Mit der Bezeichnung „ZUMA-1“ sind im Folgenden ausschließlich die relevanten Studienteile gemeint.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ZUMA-1

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Art der Studie Die pivotalen Studie ZUMA-1 ist eine prospektive, offene, multizentrische, einarmige Phase-I/II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel bei Personen mit Chemotherapie-refraktärem DLBCL (inklusive Subtyp TFL) und PMBCL untersucht.</p> <p>Studiendesign Die Studie ZUMA-1 ist in zwei separate Phasen aufgeteilt. In Phase I sollten zwischen 6 und 24 Studienteilnehmende mit DLBCL (inklusive Subtyp TFL) und PMBCL untersucht werden. Aus Phase II sind die Kohorten 1 und 2 für die Nutzenbewertung relevant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: Personen mit refraktärem DLBCL (ca. 72 Studienteilnehmende geplant) • Kohorte 2: Personen mit refraktärem PMBCL und TFL (ca. 20 Studienteilnehmende geplant) <p>Alle Personen, die eine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhielten, wurden für die Beobachtung und das Management von UE für mindestens 7 Tage hospitali-</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>siert. Die nachfolgenden Studienvisiten fanden in Woche 2 (± 2 Tage), Woche 4 (± 3 Tage), in Monat 2 (± 1 Woche) sowie in Monat 3 (± 1 Woche) statt. Darüber hinaus erfolgt ein langfristiges Follow-up zur Beurteilung des Krankheitsstatus sowie des Überlebens. Die Visiten sind anfangs alle 3 Monate bis zu Monat 18, dann alle 6 Monate bis zu 5 Jahre und schließlich jährlich für maximal 15 Jahre geplant (für weitere Details zum Studienverlauf siehe Text unter der Tabelle).</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folgende Arten eines histologisch bestätigten aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms, definiert nach der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2008, wurden eingeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> ○ DLBCL nicht näher bezeichnet; T-Zell-/histiozytenreiches DLBCL; DLBCL bei chronischer Entzündung; Epstein-Barr-Virus-positives DLBCL des älteren Menschen. ○ PMBCL ○ TFL • Chemotherapie-refraktäre Erkrankung, definiert als eines oder mehrere der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein Ansprechen der Erstlinienchemotherapie: Kein Ansprechen wurde definiert als PD als bestes Ansprechen auf die Erstlinientherapie oder SD als bestes Ansprechen nach mindestens 4 Zyklen der Erstlinienchemotherapie (z. B. mit R-CHOP) mit einer SD-Dauer von nicht mehr als 6 Monaten nach der letzten Dosis Chemotherapie; Personen, die eine Erstlinienchemotherapie nicht vertragen haben, werden ausgeschlossen. ○ Kein Ansprechen der zweiten oder weiteren Therapielinien: Kein Ansprechen wurde definiert als PD als bestes Ansprechen auf die letzte Therapie oder SD als bestes Ansprechen nach mindestens 2 Zyklen der letzten Therapielinie mit SD-Dauer nicht mehr als 6 Monate nach der letzten Dosis. ○ Refraktär nach ASCT: Refraktär war definiert als Auftreten der Krankheitsprogression oder eines Rezidivs ≤ 12 Monate nach ASCT (bei rezidierten Personen ist das Vorliegen von durch Biopsie bestätigtem Wiederauftreten obligatorisch) oder als kein Ansprechen oder Auftreten eines Rezidivs nach der letzten Therapielinie einer Salvage-Therapie (falls eine Salvage-Therapie nach einer ASCT gegeben wurde). • Erhalt einer Vortherapie, einschließlich einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper sowie einer Chemotherapie mit Anthrazyklinen; Personen mit TFL mussten eine Vortherapie erhalten haben, die auf das folliculäre Lymphom abgezielt hat und anschließend eine Chemotherapie-refraktäre Erkrankung mit einer Transformation zum DLBCL aufweisen. • Messbare Erkrankung (nachgewiesen an mind. einer Läsion) nach den „Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma“ nach Cheson et al. (2007) [1]. • MRT-Befund des Gehirns, der keinen Befall oder Verdacht eines Befalls des ZNS zeigt. • ECOG-PS von 0 oder 1. • Absolute Neutrophilenanzahl $\geq 1.000/\mu\text{l}$ • Absolute Lymphozytenanzahl $\geq 100/\mu\text{l}$ • Thrombozytenzahl (platelet count) $\geq 75.000/\mu\text{l}$ • Adäquate Funktion von Knochenmark, Nieren, Leber, Lunge und Herz (Details zur Definition der adäquaten Funktion wurden entsprechend im Studienprotokoll festgelegt).

Charakteristikum	Beschreibung																																						
	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer Malignität außer nicht-melanozytärer Hautkrebs, Carcinoma in situ oder follikuläres Lymphom, es sei denn, die vergangenen 3 Jahre waren krankheitsfrei. • Richter Transformation der CLL in der Krankheitsgeschichte. • ASCT innerhalb von 6 Wochen vor der geplanten Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel. • Vorgeschichte einer allogenen SCT. • Vorangegangene zielgerichtete Therapie gegen CD19 mit Ausnahme von Personen, die in dieser Studie Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und für eine erneute Behandlung infrage kommen (eine erneute Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel war erlaubt). • Vorangegangene Therapie mit einem CAR oder einer anderen genetisch modifizierten T-Zell-Therapie. • Vorliegen einer Infektion (bakterielle, virale oder Pilzinfektion), die unkontrolliert ist oder intravenöse Antibiotika-Behandlung benötigt. • Vorgeschichte oder Vorliegen einer Störung des ZNS wie z. B. Anfallsleiden, zerebrovaskuläre Ischämie/Hämorrhagie, Demenz, Erkrankungen des Kleinhirns oder jegliche Autoimmunerkrankung mit Beteiligung des ZNS. • (Potentielle) Studienteilnehmende mit einer kardialen arteriellen oder einer kardialen ventrikulären Lymphom-Beteiligung. • Vorgeschichte mit einem Herzinfarkt, einer Herz-Angioplastie oder einem Herz-Stent, einer instabilen Angina oder anderen bedeutsamen Herzerkrankungen innerhalb von 12 Monaten vor dem potentiellen Studieneinschluss. • Auftreten einer Thrombose in tiefen Venen oder einer Lungenembolie innerhalb von 6 Monaten vor dem potentiellen Studieneinschluss. 																																						
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Anzahl Personen mit DLBCL, TFL und PMBCL in der Studienpopulation</p> <p>In Phase I galt eine Person als eingeschlossen, wenn die Einverständniserklärung unterzeichnet war und die Studieneignung erfüllt war. In Phase II galt eine Person als eingeschlossen, wenn neben der unterzeichneten Einverständniserklärung und der erfüllten Studieneignung auch die Leukapherese begonnen wurde.</p> <table border="1" data-bbox="427 1361 1377 1709"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie ZUMA-1 Studienpopulation¹⁾</th> <th rowspan="2">Phase I N (%)</th> <th colspan="3">Phase II</th> </tr> <tr> <th>Kohorte 1 N (%)</th> <th>Kohorte 2 N (%)</th> <th>Gesamt N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gescreent</td> <td>11</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>124</td> </tr> <tr> <td>Eingeschlossen</td> <td>8 (100)</td> <td>81 (100)</td> <td>30 (100)</td> <td>111 (100)</td> </tr> <tr> <td>Behandelt mit Axicabtagen-Ciloleucel</td> <td>7 (88)</td> <td>77 (95)</td> <td>24 (80)</td> <td>101(91)</td> </tr> <tr> <td>Personen mit DLBCL</td> <td>8 (100)</td> <td>81 (100)</td> <td>0</td> <td>81 (73)</td> </tr> <tr> <td>Personen mit TFL</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>21 (70)</td> <td>21 (19)</td> </tr> <tr> <td>Personen mit PMBCL</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>9 (30)</td> <td>9 (8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁾ Angaben beziehen sich auf alle eingeschlossenen Personen. Die hier angegebene Diagnostik bezieht sich auf die Diagnose des Prüfpersonals.</p>	Studie ZUMA-1 Studienpopulation ¹⁾	Phase I N (%)	Phase II			Kohorte 1 N (%)	Kohorte 2 N (%)	Gesamt N (%)	Gescreent	11	-	-	124	Eingeschlossen	8 (100)	81 (100)	30 (100)	111 (100)	Behandelt mit Axicabtagen-Ciloleucel	7 (88)	77 (95)	24 (80)	101(91)	Personen mit DLBCL	8 (100)	81 (100)	0	81 (73)	Personen mit TFL	0	0	21 (70)	21 (19)	Personen mit PMBCL	0	0	9 (30)	9 (8)
Studie ZUMA-1 Studienpopulation ¹⁾	Phase I N (%)			Phase II																																			
		Kohorte 1 N (%)	Kohorte 2 N (%)	Gesamt N (%)																																			
Gescreent	11	-	-	124																																			
Eingeschlossen	8 (100)	81 (100)	30 (100)	111 (100)																																			
Behandelt mit Axicabtagen-Ciloleucel	7 (88)	77 (95)	24 (80)	101(91)																																			
Personen mit DLBCL	8 (100)	81 (100)	0	81 (73)																																			
Personen mit TFL	0	0	21 (70)	21 (19)																																			
Personen mit PMBCL	0	0	9 (30)	9 (8)																																			

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung Die Studie wurde in 24 Studienzentren (23 in den USA, 1 in Israel) durchgeführt.</p> <p>Studiendauer und Datenschnitte Einschluss erste Testperson (Studienbeginn): 21.04.2015 Langzeit-Nachbeobachtung: laufend (bis zu 15 Jahre) Geplantes Studienende: 2034 Datenschnitt primäre Analyse Phase II: 27.01.2017 Datum des Studienberichts zur primären Analyse: 28.07.2017 Updateanalyse für Phase II (ungeplant)¹⁾: 11.08.2017 Updateanalyse für Phase II (ungeplant)¹⁾: 11.08.2018 Updateanalyse zu OS und UE (ungeplant)¹⁾: 11.08.2019 Updateanalyse zu OS und UE (ungeplant)¹⁾: 11.08.2020 Updateanalyse zu OS und UE (ungeplant)¹⁾: 11.08.2021</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase I: Inzidenz von UE, definiert als DLT. • Phase II: ORR (zusammengesetzt aus CR und PR) nach Beurteilung des Prüfpersonals. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase I: ORR (zusammengesetzt aus CR und PR) nach Beurteilung des Prüfpersonals. • Phase II: ORR nach Beurteilung des IRRC). • DOR nach Beurteilung des Prüfpersonals. • Bestes Ansprechen nach Beurteilung des Prüfpersonals. • PFS nach Beurteilung des Prüfpersonals. • DOR und bestes Ansprechen nach Beurteilung durch zentrale Begutachtung. • OS. • Auftreten von UE. • Inzidenz und Persistenz von Antikörpern gegen Axicabtagen-Ciloleucel und Antikörpern gegen Fremdbestandteile des Produkts. • Konzentrationen und Persistenz von Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Blut. • Spiegel und Persistenz von Zytokinen in Serumproben. • Auftreten signifikanter Laborabweichungen. • Patientenanteil mit einem positiven RCR-Test. <p>Die Erfassung der Sicherheit umfasste Tests zu klinischen Laborparametern, körperliche Untersuchungen mit Vitalparametern und Sauerstoffsättigung, UE, neurologische Beurteilung und Testungen auf RCR und Antikörper gegen Axicabtagen-Ciloleucel oder bovines Serumalbumin. Einige der genannten Sicherheitsendpunkte sind vom pU auch als sekundäre Endpunkte gelistet.</p> <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR nach Beurteilung des Prüfpersonals bei Personen, die erneut Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben. • ORR nach Beurteilung durch zentrale Begutachtung (IRRC) bei Personen, die erneut Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben. • Veränderung der Tumorlast (gegenüber der Baseline-Messung) nach Beurteilung des Prüfpersonals. • Veränderung der Tumorlast (gegenüber der Baseline-Messung) nach Beurteilung durch zentrale Begutachtung (IRRC) • Auftreten von autologer und allogener SCT nach Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Auftreten und Typ der konsekutiven Anti-Krebs-Therapie • Auftreten von Begleitmedikation, die für die Therapie des CRS und der neurologischen Ereignisse (Neurotoxizität) angewendet werden. • Spiegel der verschiedenen Lymphozyten im Blut.
Subgruppenanalysen	<p>Laut SAP (Version 3.0 vom 08.07.2019) wurden diverse Subgruppenanalysen für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte geplant. Für folgende Merkmale wurden Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht²⁾. • Ethnie²⁾. • ECOG-PS. • Alter zu Baseline. • Lymphom-Entität (DLBCL, TFL, PMBCL). • Therapielinie (primär refraktär, refraktär nach Zweitlinientherapie, refraktär nach mehr als 2 Therapielinien, refraktär nach ASCT). • Tumor-Expression von CD-19 vor der Therapie. • Krankheitsstadium (I oder II vs. III oder IV). • Krankheitsausprägung beurteilt durch das Prüfpersonal zum Zeitpunkt des Screenings (basierend auf Auftreten von B-Symptomatik, bulky disease und extranodalem Befall). • IPI-Status zum Zeitpunkt des Screenings. • Anzahl der vorangehenden Chemotherapie(n). • Tumorlast zu Baseline. • Weitere Subgruppenanalysen. <p>Folgende Variablen wurden für die Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-PS. • Alter zu Baseline. • Lymphom-Entität (DLBCL, TFL, PMBCL). • Geschlecht. • Therapielinie (primär refraktär, refraktär nach Zweitlinientherapie, refraktär nach mehr als 2 Therapielinien, refraktär nach ASCT). • Tumorlast zu Baseline. • Maximale Ausprägung der CAR-T-Zell-Expansion nach der Infusion. • Dosierung der CAR-T-Zellen (Anzahl der CAR-T-Zellen). • Absolute Lymphozytenanzahl zu Baseline. • Weitere Subgruppenanalysen z. B. zum Phänotyp. <p>Weiterhin werden noch für weitere explorative Subgruppenanalysen weitere Variablen genannt z. B. DLBCL-Subtyp (GCB- vs. ABC-Subtyp).</p>

¹⁾ Diese Updateanalysen bzw. Datenschnitte waren nicht in den Studienunterlagen geplant. Im EPAR werden von der EMA jedoch jährliche aktualisierte Sicherheits- sowie Interimsberichte alle 5 Jahre gefordert [2].

²⁾ Subgruppe erst mit SAP-Version 3.0 hinzugefügt.

Abkürzungen: ABC: Aktivierter B-Zelltyp; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CR: Vollständiges Ansprechen; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; DLT: Dosislimitierende Toxizität; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; GCB: Keimzentrum-B-Zelltyp; IPI: Internationaler Prognostischer Index; IRRC: Independent Radiology Review Committee; IWG: International Working Group; ORR: Objektive Ansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PD: Progrediente Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; PR: Partielles Ansprechen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin, Predniso(lo)n mit Rituximab; RCR: Replication-Competent Retrovirus; SAP: Statistischer Analyseplan; SCT: Stammzelltransplantation; SD: Stabile Erkrankung; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Studienverlauf

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

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

Wenn die Voraussetzungen (u. a. keine Infektion oder kardiale Dysfunktion) für die Gabe von Axicabtagen-Ciloleucl nach der konditionierenden Chemotherapie nicht erfüllt waren, wurde die Verabreichung verschoben, bis die Voraussetzungen erfüllt waren. Falls sich die Verabreichung um mehr als 2 Wochen verschoben hatte, musste die konditionierende Chemotherapie wiederholt werden, es sei denn, das Prüfpersonal und der „medical monitor“ des pU stimmten überein, dass die konditionierende Chemotherapie nicht wiederholt werden musste.

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

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

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

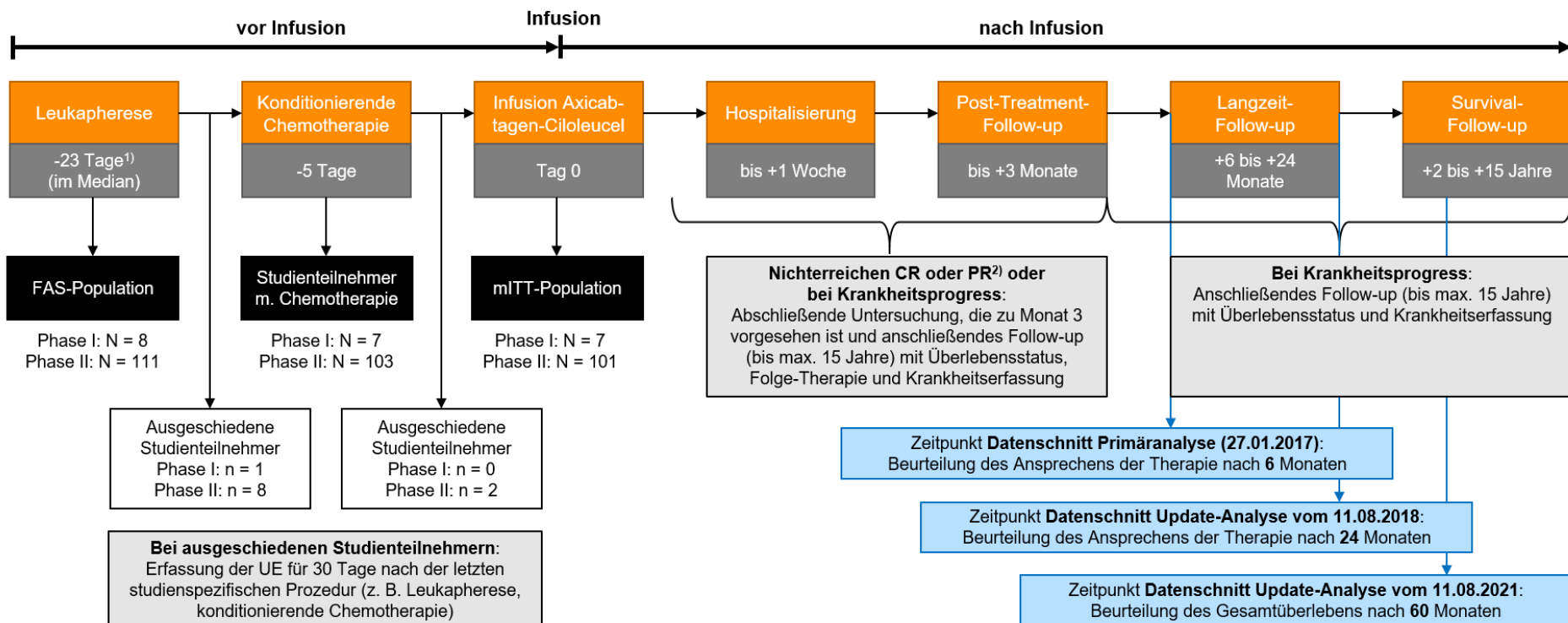
Nach der 3-monatigen Nachbeobachtung erfolgte ein langfristiges Follow-up zur Beurteilung des Krankheitsstatus sowie des Überlebens und gezielter Sicherheitsendpunkte. Die Visiten waren anfangs alle 3 Monate bis zu Monat 18, dann alle 6 Monate bis zu 5 Jahre und schließlich jährlich für maximal 15 Jahre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

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

Für alle Studienteilnehmenden, die eine Leukapherese, aber nicht Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben, wurden folgende Daten erhoben: Art der folgenden Anti-Lymphom-Therapie, Überlebensstatus, Beurteilung des Krankheitsstatus (erfasst nach „standard care“), UE und Begleitmedikation (bis zu 30 Tage nach der letzten Studienteilnahme nach Protokoll wie z. B. konditionierende Chemotherapie).

Für alle Studienteilnehmenden, für die ein vollständiges oder ein partielles Ansprechen vorlag (bei der Untersuchung zu Monat 3), kam maximal eine erneute Behandlung (retreatment) mit Axicabtagen-Ciloleucel infrage.

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



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

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

Abbildung 1: Graphische Darstellung der verschiedenen Abschnitte der Studie ZUMA-1 (in Phase II); eigene Abbildung

Protokolländerungen

Das Original-Studienprotokoll vom 26.11.2014 wurde 9 Protokolländerungen unterzogen. Die erste Testperson wurde am 21.04.2015 eingeschlossen. Die ersten beiden Protokolländerungen (20.01.2015 und 27.02.2015) wurden vor dem Einschluss der ersten Person vorgenommen und sind daher nicht relevant. In den Unterlagen des pU konnte keine systematische Aufstellung identifiziert werden, wie viele Studienteilnehmenden der einzelnen Kohorten zum Zeitpunkt des jeweiligen Amendments bereits eingeschlossen wurden.

Mit dem Amendment vom 18.04.2016 (Version 1.0, Amendment #4) wurde bestimmt, dass zur Bestätigung der Diagnose auch ein PET-CT durchgeführt werden sollte. Da dies vorher nicht im Protokoll vorgesehen war, gibt es möglicherweise Studienteilnehmende, bei denen die Diagnose nicht mit PET-CT abgesichert wurde. Es ist daher davon auszugehen, dass bei zentraler Begutachtung für die Diagnose-Bestätigung nicht alle Testpersonen gleichermaßen bewertet werden konnten.

Vor Amendment #6 vom 18.12.2017 waren bereits alle Testpersonen in den relevanten Kohorten 1 und 2 in die Studie eingeschlossen und alle behandelten Testpersonen wurden mindestens 4,4 Monate nachbeobachtet (Datenschnitt 27.01.2017). Daher werden ausschließlich Protokolländerungen, die das Langzeit-Follow-up ab Monat 6 oder Auswertungsstrategien betreffen als relevant erachtet. Zudem liegt Amendment #9 vom 05.01.2022 zeitlich nach dem letzten, vorliegenden Datenschnitt vom 11.08.2021 und ist ebenfalls nicht relevant. Wesentliche Änderungen zu den jeweiligen Protokollversionen sind in Tabelle 3 dargestellt. Änderungen, die die Kohorten 3–6 betreffen, werden nicht berücksichtigt.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ZUMA-1

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 1.0 (Amendment #3) vom 27.10.2015 (nach Erhebung von Phase I)	<ul style="list-style-type: none"> • Der Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurde mit Beginn der Leukapherese gleichgesetzt. • Definition der Kriterien für „Chemotherapie-refraktäre Erkrankung“ wurde erweitert. • Tiefe Venenthrombose und Lungenembolie wurden als Ausschlusskriterien hinzugefügt. • Für die Schulung der Früherkennung von Symptomen der unerwünschten Ereignisse „CRS“ und „Neurologische Ereignisse“ für Studienteilnehmende und Angehörige wurden Instruktionen ergänzt. • Knochenmarkpunktion wurde zur Bestätigung eines CR hinzugefügt.
Version 1.0 (Amendment #4) vom 18.04.2016	Bestätigung der Studieneignung durch PET-CT.
Version 1.0 (Amendment #5) vom 12.08.2016	Für die Schulung der Erkennung von Symptomen eines verzögert auftretenden neurologischen Ereignisses für Studienteilnehmende und Angehörige wurden Instruktionen ergänzt.
Version 1.0 (Amendment #6) vom 18.12.2017	<ul style="list-style-type: none"> • Einteilung der Studie in 3 unterschiedliche Phasen wurde vorgenommen: Phase I, Phase II pivotal (Kohorten 1 und 2) und Phase II Safety Management (Kohorten 3 und 4). • SUE, bei denen das Prüfpersonal einen Zusammenhang zu Axicabtagen-Ciloleucel sieht, sollten über den gesamten Studienzeitraum berichtet werden.

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 1.0 (Amendment #7) vom 08.10.2018	Keine relevanten Änderungen.
Version 1.0 (Amendment #8) vom 11.02.2019	k. A. ²⁾

¹⁾ Protokolländerungen, die die Kohorten 3–6 betreffen, sind nicht aufgeführt.

²⁾ Es liegt keine Auflistung der Protokolländerungen vor; in einem Abgleich der Dokumente konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Veränderungen identifiziert werden.

Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; k. A.: keine Angabe; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie ZUMA-1

Intervention
<p>Axicabtagen-Ciloleucel Zur Herstellung des Arzneimittels wurden individuell Leukozyten der Studienteilnehmenden mittels Leukapherese gewonnen. Axicabtagen-Ciloleucel wird nach der individuellen Herstellung in einer kryokonservierten Verpackung („liquid nitrogen shipper“) geliefert. Das Arzneimittel wird erst kurz vor der Verabreichung aufgetaut. Die Dosierung für die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel betrug als Zieldosis 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht in ca. 68 ml ($\pm 20\%$; $1,6 \times 10^6$ bis $2,4 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht). Die Minimaldosis betrug 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht, während die Maximaldosis 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen betrug (für alle Studienteilnehmenden, die mehr als 100 kg wiegen).¹⁾</p> <p>Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion) Bevor Axicabtagen-Ciloleucel verabreicht werden kann, wird eine konditionierende Chemotherapie im ambulanten Setting gegeben. Die Konditionierungsphase wurde an Tag -5, -4 und -3 verabreicht, sofern keine Infektion oder kardiale Dysfunktion vorlag. Diese Therapie bestand aus folgenden Schritten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 500 mg/m² Cyclophosphamid i. v. (vorher Hydratation mit einem Liter 0,9 % NaCl i. v.) • 30 mg/m² Fludarabin i. v. (im Anschluss zusätzlich Hydratation mit einem Liter 0,9 % NaCl i. v.) • Zusätzliche Gabe von Mesna (2-Mercaptoethansulfonat-Natrium) je nach Studienzentrum. <p>Prämedikation Unmittelbar vor der Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel (ca. 1 Stunde) sollten die Studienteilnehmenden Paracetamol (650 mg, oral) und Diphenhydramin (12,5 mg i. v.) erhalten.</p> <p>Alle Begleitmedikationen werden vom Tag der Einverständniserklärung bis 3 Monate nach Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel erfasst. Nach 3 Monaten werden ausschließlich zielgerichtete begleitende Medikationen wie Gammaglobulin, Immunsuppressiva, Antiinfektiva und Impfungen bis zu 24 Monate erfasst. Für Testpersonen, die nicht mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden, werden Begleitmedikationen bis 30 Tage nach der letzten Studienprozedur erfasst.</p> <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroide mit einer Dosis von ≥ 5 mg/Tag Prednison (oder einer vergleichbaren Dosis eines anderen Kortikosteroids) oder andere Immunsuppressiva dürfen 7 Tage vor der Leukapherese und 5 Tage vor der Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht mehr verabreicht werden. • Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva sollten außerdem 3 Monate nach der Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel vermieden werden, außer wenn diese zur Behandlung von UE

Intervention

(Toxizitäten) eingesetzt werden mussten. Dies gilt auch für andere Arzneimittel, die mit der Wirkung von Axicabtagen-Ciloleucel interferieren könnten (z. B. nicht-steroidale Antirheumatika).

- Jegliche Anti-Lymphom-Therapie, die nicht im Protokoll festgelegt ist. Als Ausnahme gilt der Fall einer Krankheitsprogression nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel.

Erlaubte Begleitmedikation

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

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

Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; NaCl: Natriumchlorid; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ZUMA-1

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben (OS)	Mortalität	Ja	Ja
Objektive Ansprechrate (ORR) ¹⁾	Morbidität	Ja	Ergänzend
Dauer des Ansprechens (DOR)		Ja	Nein
Bestes Ansprechen		Ja	Nein
Progressionsfreies Überleben (PFS)		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja ²⁾

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel und dem Tod jeglicher Ursache. Bei Studienteilnehmenden, die bis zum jeweiligen Datenschnitt nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Personen, die dokumentiert noch am Leben sind oder nach dem jeweiligen Datenschnitt verstorben sind, werden zum entsprechenden Datenschnitt zensiert. In die Analyse gingen alle Nachuntersuchungszeitpunkte mit ein, auch von Personen, die erneut mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden. Auswertungen wurden sowohl mit dem mITT-Analyseset (Alle Personen, die mindestens eine Dosis Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben) als auch dem FAS (Alle eingeschlossenen Personen) durchgeführt. Im FAS war das Gesamtüberleben definiert als Zeit zwischen dem Tag der Leukapherese und Tod jeglicher Ursache.

Die Erhebung des Endpunkts schloss den gesamten Studienzeitraum ab Studieneinschluss ein. Laut Studienprotokoll wurden für die langfristige Nachbeobachtungszeit alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt (dementsprechend wurden auch alle Personen berücksichtigt, die keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhielten). Eine Erhebung des Überlebensstatus war auch telefonisch möglich.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist patientenrelevant.

Validität

In die Analysen gingen auch Studienteilnehmende ein, die erneut Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben. Die erneute Infusion könnte die Ergebnisse beeinflussen. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen des FAS als relevant erachtet und berücksichtigt.

2.3.2 Morbidität

Objektive Ansprechrates (ORR)

Der Endpunkt „Objektive Ansprechrates“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend im Anhang dargestellt. Es handelt sich um den primären Endpunkt der Studie ZUMA-1, der jedoch als nicht patientenrelevant bewertet wird.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Objektive Ansprechrates“, bewertet durch das Prüfpersonal des jeweiligen Studienzentrums, stellt den primären Endpunkt der Studie dar. ORR ist definiert über den Anteil der Personen mit vollständigem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR). Alle Personen, die bis zum jeweiligen Messzeitpunkt nicht die Kriterien für ORR erfüllten, wurden als Non-Responder eingestuft. Die Krankheitsbeurteilung erfolgte anhand der „Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma“ der International Working Group (IWG) nach Cheson et al. (2007) [1].

Neben der Krankheitsbeurteilung durch das Prüfpersonal (primärer Endpunkt) wurde die Krankheitsbeurteilung auch durch zentrale Begutachtung (sekundärer Endpunkt) durchgeführt.

Grundlage für die Bewertung der ORR nach den IWG-Kriterien [1] waren ein PET-CT-Scan, eine körperliche Untersuchung und ggf. eine Knochenmarkpunktion. Ein CR nach den IWG-Kriterien erforderte ein Verschwinden aller Krankheitserscheinungen (siehe Anhang).

Eine Knochenmarkpunktion wurde bei der Beurteilung nur bei Personen durchgeführt, die schon zu Baseline einen positiven Befund einer Knochenmarkpunktion aufwiesen, oder bei Personen, die Anomalitäten bei peripheren Blutwerten oder bei einem Blutaustich Hinweise auf eine Knochenmarkinfiltration aufwiesen. Zusätzlich konnte eine Lumbalpunktion bei Personen durchgeführt werden, die nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel eine Neurotoxizität \geq Grad 2 entwickelten. Für ein PR mussten die IWG-Kriterien 2007 erfüllt sein (siehe Anhang).

Es wurden dabei nur die Messzeitpunkte nach der initialen Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel einbezogen, d. h. die Erhebungen im Zusammenhang mit einer erneuten Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel wurden nicht berücksichtigt bzw. in einer gesonderten Analyse dargestellt.

Die Auswertung erfolgte primär in der MITT-Population. Zusätzlich dazu wurden Sensitivitätsanalysen im FAS durchgeführt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar beschrieben. Es bleibt unklar, ob und wie patientenberichtete Symptome erhoben wurden und, falls diese erhoben wurden, wie sie in die Bewertung des CR einfließen. Aus den Unterlagen des Studienberichts geht lediglich hervor, dass im Rahmen der Erfassung des Ansprechens auf die Therapie eine körper-

liche Untersuchung durchgeführt wurde. Es bleibt unklar, welche Inhalte die körperliche Untersuchung hatte (wurden z. B. systematisch bestimmte Symptome erfragt?). Unklar bleibt, wie die körperliche Untersuchung über die Studienzentren hinweg standardisiert wurde.

Patientenrelevanz

Die Gesamtansprechrate ist definiert als die Häufigkeit eines CR oder PR zwischen der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel und dem jeweiligen Messzeitpunkt. Für das Vorliegen eines CR müssen 5 Kriterien erfüllt sein, wovon sich 1 der 5 auf die vollständige Rückbildung aller Krankheitserscheinungen bezieht, die anderen beziehen sich auf bildgebende Parameter. Gemäß Studienbericht wurde zur Bewertung des Krankheitsstatus nach den IWG-Kriterien neben einem PET-CT und ggf. einer Knochenmarkbiopsie auch eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Es konnte den Unterlagen des pU jedoch nicht entnommen werden, was bei dieser Untersuchung genau erhoben wurde und wie eine mögliche standardisierte Erhebung der Krankheitssymptome im Rahmen der Bewertung des Ansprechens auf die Therapie vorgenommen wurde. Es bleibt somit unklar, wie die für die Patientin / den Patienten spürbare Symptomatik abgebildet wurde. Die Patientenrelevanz für das CR ist aufgrund der unklaren Operationalisierung nicht abschließend beurteilbar.

Ein PR ist aufgrund der weiterhin bestehenden Erkrankung nicht patientenrelevant. In der Gesamtschau wird daher der Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ als nicht patientenrelevant bewertet.

Validität

Die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie erfolgte durch PET-CT, eine körperliche Untersuchung und ggf. eine Knochenmarkbiopsie. Beim primären Endpunkt wird das PET-CT durch das Prüfpersonal des Studienzentrums untersucht. Durch verschiedene Bewertende könnten die Daten verzerrt werden, es ist unklar, wie groß die Verzerrung ist. Jedoch wird die Beurteilung auch durch zentrale Begutachtung vorgenommen (sekundärer Endpunkt).

Konkordanzanalysen hinsichtlich der Übereinstimmung von lokalem Prüfpersonal und zentraler Begutachtung liegen nur für die mITT-Population (Datenschnitt vom 11.08.2018) vor. Hierfür wurde die Übereinstimmung des Ansprechens (ORR liegt vor oder liegt nicht vor) sowie der Kappa-Koeffizient (für die Bestimmung der Interrater-Reliabilität) berechnet, jeweils für Kohorte 1 und 2 getrennt sowie für beide Kohorten gemeinsam. Hinsichtlich Personen mit DLBCL (N = 77) lag die Übereinstimmung bei 79 % und der Kappa-Koeffizient bei 0,43 (95%-KI: [0,21; 0,66]). Über alle Lymphom-Entitäten hinweg (N = 101) lag die Übereinstimmung bei 81 % und der Kappa-Koeffizient bei 0,45 (95%-KI: [0,24; 0,65]). Insgesamt bekamen weniger Personen von der zentralen Begutachtung eine ORR attestiert (N = 75) verglichen mit dem lokalen Prüfpersonal (N = 84).

Es bleibt unklar, was die körperliche Untersuchung umfasste und ob es dafür ein standardisiertes Vorgehen gab.

Insgesamt werden die genannten IWG-Responsekriterien als ausreichend valide eingeschätzt, da die Kriterien entsprechend einem internationalen Standard für diese Erkrankung definiert sind.

Da es sich bei ORR um den primären Endpunkt der Studie ZUMA-1 handelt, erfolgt eine ergänzende Darstellung dieses Endpunkts im FAS im Anhang. Zudem wird die ORR bewertet durch zentrale Begutachtung ergänzend dargestellt.

Dauer des Ansprechens (DOR)

Der Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz in der vorliegenden Operationalisierung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ ist definiert als die Zeit vom ersten objektiven Ansprechen auf die Therapie (siehe ORR, schließt CR und PR ein) bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod aufgrund eines Rezidivs oder einer Arzneimittel-assoziierten Toxizität.

Für den Endpunkt wurden ausschließlich Personen berücksichtigt, die ein CR oder PR aufwiesen. Nicht krankheitsbedingte Todesfälle werden als konkurrierendes Ereignis gewertet. Das Ansprechen und Fortschreiten der Erkrankung wird durch das lokale Prüfpersonal und zentrale Begutachtung nach den IWG-Kriterien beurteilt.

Personen ohne Krankheitsprogression oder Tod aufgrund eines Rezidivs oder einer medikamentenbedingten Toxizität bis zum jeweiligen Datenschnitt, werden zum letzten auswertbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. Im Fall eines konkurrierenden Ereignisses, wird DOR als die Zeit zwischen dem ersten objektiven Ansprechen und dem Zeitpunkt des konkurrierenden Ereignisses berechnet. Zur Berechnung der DOR werden alle Krankheitsbewertungen berücksichtigt, die während der Studie vor Beginn einer neuen Krebstherapie (ausgenommen ASCT) durchgeführt wurden. Krankheitsbeurteilungen, die nach einer erneuten Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel durchgeführt wurden, werden nicht berücksichtigt. Krankheitsbewertungen nach Erhalt einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) werden dagegen berücksichtigt. In einer Sensitivitätsanalyse gehen Krankheitsbewertungen nach erhaltener ASCT nicht in die Berechnung der DOR ein.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Im Fall eines kurativen Therapieansatzes können Rezidive in Abhängigkeit von der Operationalisierung einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen. Rezidive sowie eine mögliche Kuration setzten eine krankheitsfreie Zeit voraus. Bei der Studie ZUMA-1 wiesen Personen mit einem CR gemäß der IWG-Kriterien [1] keine definierten klinisch pathologischen Krankheitsparameter auf (vor allem mit bildgebenden Methoden erfasst) und die vollständige Rückbildung jeglicher Krankheitserscheinungen (ein Kriterium, das auf die Symptomatik abzielt, ist nur in CR enthalten, nicht in PR). Unklar ist, wie das für die Patientin / den Patienten spürbare Verschwinden von Krankheitssymptomen operationalisiert wurde. Gemäß Studienbericht wurde zur Bewertung des Krankheitsstatus nach den IWG-Kriterien neben einem PET-CT und ggf. einer Knochenmarkbiopsie auch eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Es konnte den Unterlagen des pU jedoch nicht entnommen werden, was bei dieser Untersuchung genau erhoben wurde und wie eine mögliche standardisierte Erhebung der Krankheitssymptome im Rahmen der Bewertung des Ansprechens auf die Therapie vorgenommen wurde. Es bleibt fraglich, ob über das IWG-Kriterium „Vollständige Rückbildung jeglicher Krankheitserscheinungen“ auch die spürbare Symptomatik erfasst wurde. Die Patientenrelevanz für CR ist aufgrund der unklaren Operationalisierung nicht abschließend beurteilbar. Darüber hinaus ist hinsichtlich ORR anzumerken, dass auch Personen mit PR einbezogen wurden. Ein PR ist aufgrund der weiterhin bestehenden Erkrankung nicht patientenrelevant. Weiterhin ist es fraglich, ob sich die Studienteilnehmenden von ZUMA-1 in einer kurativen Therapiesituation befinden. Die hier betrachteten Personen befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidivierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten

erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Aufgrund der limitierten Datenlage und der Neuartigkeit des Therapieansatzes kann nicht abschließend beurteilt werden, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Kuration bei den hier betrachteten Personen möglich ist. Weiterhin wird in der vorliegenden Operationalisierung nur „Tod aufgrund eines Rezidivs oder einer Arzneimittel-assoziierten Toxizität“ als Ereignis berücksichtigt. Dies bildet jedoch nur einen Teil der Gesamtmortalität ab, der auch nicht immer eindeutig von anderen möglichen Todesursachen abgrenzbar ist. Aufgrund dieser Einschränkung und einer fehlenden Berücksichtigung weiterer relevanter Todesursachen wird die Teilkomponente „Tod aufgrund eines Rezidivs oder einer Arzneimittel-assoziierten Toxizität“ als nur teilweise patientenrelevant erachtet. In der Gesamtschau wird der Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ als nicht patientenrelevant bewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Bestes Ansprechen

Der Endpunkt „Bestes Ansprechen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Bestes Ansprechen“ wurde basierend auf der Beurteilung des Ansprechens gemäß der IWG-Kriterien nach Cheson et al. (2007) [1] definiert. Dabei wird differenziert zwischen CR, PR, stabiler Erkrankung (SD), progredienter Erkrankung (PD), nicht auswertbar und nicht erhoben. Die Bewertung erfolgt sowohl durch das lokale Prüfpersonal als auch durch zentrale Begutachtung (Sensitivitätsanalyse).

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Das beste Ansprechen wurde basierend auf den IWG-Kriterien von 2007 bewertet. Ein CR ist dabei verbunden mit einem vollständigen Verschwinden aller Krankheitssymptome. Unklar ist, wie das vollständige Verschwinden der Krankheitssymptome in der Studie ZUMA-1 erhoben wurde.

Patientenrelevanz

Ein CR und damit verbunden das für die Patientin / den Patienten spürbare Verschwinden von Krankheitssymptomen ist grundsätzlich patientenrelevant. Die hier vorliegende Operationalisierung basiert überwiegend auf bildgebenden Verfahren (PET-CT) und berücksichtigt die für die Patientin / den Patienten spürbare Symptomatik nur in einem von mehreren Kriterien, die für ein CR erreicht werden müssen. Unklar ist, wie das damit für die Patientin / den Patienten spürbare Verschwinden von Krankheitssymptomen erfasst wurde. Es konnte den Unterlagen des pU nicht entnommen werden, wie eine mögliche standardisierte Erhebung der Krankheitssymptome im Rahmen der Bewertung des Ansprechens auf die Therapie vorgenommen wurde. Die Patientenrelevanz für das CR ist aufgrund der unklaren Operationalisierung nicht abschließend beurteilbar. Die anderen Klassifikationen des Ansprechens (PR, SD, PD, nicht auswertbar und nicht erhoben) beruhen auf bildgebenden Verfahren (PET-CT) und berücksichtigen die für die Patientin / den Patienten spürbare Symptomatik nicht. In der Gesamtschau wird der Endpunkt „Bestes Ansprechen“ als nicht patientenrelevant bewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

PFS war in der Studie ZUMA-1 definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Personen ohne Krankheitsprogression bis zum jeweiligen Datenschnitt wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung zensiert. Zur Berechnung des PFS werden alle Krankheitsbewertungen berücksichtigt, die während der Studie vor Beginn einer neuen Krebstherapie (ausgenommen ASCT) durchgeführt wurden; Erhebungen nach ASCT werden berücksichtigt. Ausgeschlossen wurden dagegen Krankheitsbeurteilungen nach einer erneuten Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel. Die Beurteilung erfolgte zum einen lokal durch das Prüfpersonal und zum anderen durch zentrale Begutachtung anhand der IWG-Kriterien nach Cheson et al. (2007) [1].

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Tod ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache ist ein Teilaspekt, der in dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ abgebildet ist. Gesamtüberleben wird als patientenrelevant bewertet.

Ein Krankheitsprogress wird festgestellt bei der Krankheitsbeurteilung, die innerhalb der ersten 24 Monate nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel auf den IWG-Kriterien nach Cheson et al. (2007) [1] beruht. Nach diesen Kriterien für einen Krankheitsprogress werden nur bildgebende Parameter für die Beurteilung herangezogen, ohne Berücksichtigung einer für die Patientin / den Patienten spürbaren Symptomatik. Dies wird nicht als patientenrelevant bewertet und PFS wird somit nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Lebensqualität

In den relevanten Kohorten der Studie ZUMA-1 wurden keine Endpunkte der Lebensqualität erhoben.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Allerdings erstreckt sich der Zeitraum einer systematischen vollumfänglichen Erhebung vom Zeitpunkt der Leukapherese (bei SUE schon ab Screening) maximal bis zu Monat 3 nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucl. Anschließend werden nur selektiv (S)UE berichtet.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein UE war definiert als jegliches schädliche medizinische Ereignis, welches im Rahmen der Studie auftritt. Das Ereignis muss nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Die Definition von UE schließt die Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung ein. Eine Verschlechterung deutet darauf hin, dass sich diese hinsichtlich Schwere, Häufigkeit und/oder Dauer verstärkt hat oder mit einem schlechteren Ausgang verbunden ist. Eine bereits bestehende Erkrankung, die sich während der Studie nicht verschlechterte oder während der Studie eine Intervention (z. B. kosmetische Chirurgie) oder einen medizinischen Eingriff erforderte, wurde nicht als UE betrachtet. Dies gilt auch, wenn solche Eingriffe bereits vor Studienbeginn geplant waren. Die Hospitalisierung, die im Rahmen der Studie erfolgte, wurde nicht als UE gewertet.

Eine Krankheitsprogression, die durch Messung von malignen Läsionen auf Röntgenbildern oder mittels anderer Methoden festgestellt wurde, wurde nicht als UE berichtet. Tod aufgrund von Krankheitsprogression in Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen sollte als der primäre Tumortyp (z. B. als B-Zell-Lymphom) berichtet werden.

Wenn ein UE oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf die zu untersuchende Krankheit zurückzuführen ist, sind die Anzeichen und Symptome zu berichten. Eine Verschlechterung der Anzeichen und Symptome der in der Studie untersuchten Malignität wurde als UE gemeldet.

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; Version 19.0) kodiert. Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute, Version 4.03; die verwendeten Versionen können variieren, da stets die aktuellen Versionen verwendet wurden.

UE wurden zusammengefasst nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) und nach dem höchsten Schweregrad. Therapiebedingte (treatment-emergent) UE waren definiert als UE, die (zeitlich) nach dem Beginn der konditionierenden Chemotherapie auftraten und umfassten auch UE, die nach einer erneuten Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucl beobachtet wurden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, sofern es fatal oder lebensbedrohlich war, eine Hospitalisierung (oder Verlängerung einer Hospitalisierung) nach sich zog, zu einer Behinderung oder Handlungsunfähigkeit führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler erzeugte oder aus anderen Gründen medizinisch bedeutsam war (patientengefährdend, medizinische oder chirurgische Eingriffe erfordernd).

Eine Progression der Malignität während der Studie wurde nicht als SUE dokumentiert. UE, die mit der Krankheitsprogression in Verbindung gebracht werden, können jedoch als SUE berichtet werden. Wenn die Progression der Malignität innerhalb von 3 Monaten nach dem letzten Tag der konditionierenden Chemotherapie oder der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucl fatal ist, wird das Ereignis als SUE mit CTCAE-Grad 5 (Grad 5 entspricht Tod) dokumentiert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Für Phase II der Studie ZUMA-1 wurden die UE von besonderem Interesse nochmals unterteilt in „UE mit identifiziertem Risiko“, „UE mit potentielltem Risiko“ und „Andere UE von besonderem Interesse“.

- UE mit identifiziertem Risiko
 - Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS): Inzidenz und Einteilung in den Schweregrad als Syndrom erfolgte anhand der CRS Grading Scale nach Lee et al. (2014) [27]; einzelne Symptome, die mit dem CRS assoziiert waren, wurden anhand der CTCAE berichtet und der Schweregrad erfasst.
 - Neurologische Ereignisse wurden mittels PT erfasst. Zusätzlich werden die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ als potentiell neurologisches Ereignis geprüft.
 - Zytopenien: Definition über standardisierte MedDRA-Queries (SMQ) – „narrow version“ – von hämatopoetischer Thrombozytopenie für Thrombozytopenien, hämatopoetischer Erythropenien für Anämien und anhand der PT „Febrile Neutropenie“, „Neutropenie“ und „Verminderte Neutrophilenanzahl“. Andauernde Zytopenien wurden definiert als Grad-3-Zytopenien (Mindestdauer 30 Tage) oder konsekutive Grad-3-Zytopenien mit einer kombinierten Dauer von mindestens 30 Tagen.
 - Infektionen, die nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel auftraten, wurden mittels der SOC „Infektionen“ und „Parasitäre Erkrankungen“ erfasst. Auf Basis der MedDRA High Level Group Terms (HLGT) wurde folgende weitere Einteilung vorgenommen „Bakterielle Infektionen (HLGT „Bakterielle- und Chlamydien-Infektionskrankheiten“), „Virale Infektionen“ (gleichnamiger HLGT), „Opportunistische Infektionen“ (HLGT „Pilzbedingte und -mykobakterielle Infektionskrankheiten“) sowie „Andere Infektionen“ (HLGT „Infektionen – Erreger unspezifiziert“) erfasst.
 - B-Zell-Aplasie (erfasst mit Durchflusszytometrie) und Hypogammaglobulinämie (erfasst mit SOC und PT).
- UE mit potentielltem Risiko
 - Autoimmunstörungen: Vom Prüfpersonal im entsprechenden Fallberichtsbogen klassifiziert. Außerdem wurden diese Störungen mittels SOC („Erkrankungen des Immunsystems“) dokumentiert.
 - Sekundäre Malignitäten: Vom Prüfpersonal im entsprechenden Fallberichtsbogen klassifiziert. Außerdem wurden diese Störungen mittels SOC („Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen, einschließlich Zysten und Polypen“) dokumentiert. PT, die „B-Zell“ und/oder „Lymphom“ enthalten, sind davon ausgenommen und werden separat beurteilt.
 - Tumorlyse-Syndrom: Dokumentiert mittels PT; dabei wurde die „narrow version“ des SMQ verwendet.
 - Immunogenität: Basierend auf den Laborparametern „FMC63“ und „Bovines Serumalbumin“; bei positiv getesteten Personen wurden die infusionsbedingten und anaphylaktischen Reaktionen geprüft.
- Andere UE von besonderem Interesse

Neben den a priori definierten UE mit identifiziertem und potentielltem Risiko wurden im Studienbericht folgende zusätzliche UE von besonderem Interesse untersucht:

 - Zerebrales Ödem: Umfasst „Gehirnstauung“, „Vadogenes zerebrales Ödem“, „Gehirnödem“ und die Behandlung des zentralen Ödems. In der Studie ZUMA-1 wurde zu Baseline ein MRT vom Gehirn gemacht. Personen mit einem neurologischen Ereignis \geq Grad 2 erhielten ein weiteres MRT oder CT vom Gehirn.

- Kardiale Arrhythmien: Definiert durch die „narrow version“ der SMQ.
- Herzinsuffizienz: Definiert durch die „narrow version“ der SMQ.
- Präsenz von Replication-Competent Retrovirus (RCR) im Blut (Laborparameter).

Generell wurden UE zu jedem Untersuchungszeitpunkt ab dem Beginn der Leukapherese (entspricht in Phase II dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses) bis zu 90 Tagen nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel aufgezeichnet. SUE wurden bereits ab Screening erhoben. Für den Zeitraum ab 3 Monate bis 24 Monate nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel oder eines Krankheitsprogresses (je nachdem, was zuerst aufgetreten ist) wurden nur gezielte UE bzw. SUE aufgezeichnet. Dazu gehörten „Neurologische Ereignisse“, „Hämatologische Ereignisse“, „Infektionen“, „Autoimmunerkrankungen“ und „Sekundäre Malignitäten“. Mit Protokollamendment 6 sollten SUE mit Behandlungsbezug dann über den gesamten Studienzeitraum erfasst werden.

Für Personen, welche in die Studie eingeschlossen wurden, aber nicht mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden, endet die Beobachtungsperiode für UE 30 Tage nach der letzten studienspezifischen Prozedur (z. B. Leukapherese, konditionierende Chemotherapie).

Personen, die sich nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel im Post-Treatment-Follow-up befanden (Woche 2 bis Monat 3), wurden bei einem Nicht-Ansprechen oder einem Krankheitsprogress direkt der 3-Monats-Visite zugewiesen, es sei denn, eine erneute Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel erfolgte. Für die Nachvollziehbarkeit des Beobachtungszeitraums ist eine genaue Dokumentation dieser Personen wichtig. Die Auswertung erfolgte in der Sicherheitspopulation (alle Personen mit Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion). Darüber hinaus wurden auch Analysen im FAS präsentiert.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitgehend nachvollziehbar.

Es werden keine UE berücksichtigt, die im Zusammenhang mit einer bereits bestehenden Erkrankung stehen (vor Studienbeginn) und einen medizinischen Eingriff erfordern. Es ist unklar, warum diese UE ausgeschlossen wurden und wie der Zusammenhang definiert wurde.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ist insgesamt patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist dagegen unklar.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die Validität des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ ist eingeschränkt.

Der Erhebungszeitraum erstreckt sich vom Zeitpunkt der Leukapherese (bei SUE schon ab Screening) bis zu Monat 3 nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel. Anschließend werden nur ausgewählte (S)UE berichtet. Darüber hinaus konnten Personen aus der Aufzeichnung für die UE ausscheiden, wenn bspw. ein Krankheitsprogress vorlag oder ein Nicht-Ansprechen (in dem Fall wurden die Teilnehmenden direkt der 3-Monats-Visite zugewiesen). Bis zu Protokollamendment 6 vom 18.12.2017 war nach 24 Monaten keine weitere Erhebung der UE vorgesehen. Mit dem Protokollamendment sollten behandlungsbezogene SUE dann über den gesamten Studienzeitraum erfasst werden, was einer selektiven und subjektiven Erhebung gleichkommt. Eine systematische Erfassung der UE ist somit auf einen eingeschränkten Zeitraum (bis maximal 3 Monate nach Infusion) beschränkt. Unklar ist auch, warum nach 3 Monaten nur noch gezielte (S)UE dargestellt wurden. Eine valide Erfassung und Auswertung

aller Sicherheitsereignisse für den Zeitraum >3 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel ist somit nicht möglich. Durch die Neuartigkeit des Therapieansatzes ist unklar, ob auch zu späteren Phasen andere (S)UE auftreten könnten.

Weiterhin legt der pU zusätzliche Auswertungen unter Nicht-Berücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

Der pU präsentiert in seinem Nutzendossier Auswertungen der UE sowie ausgewählte UE von besonderem Interesse auch für das FAS. Da den Auswertungen des FAS ebenfalls behandlungsbezogenen UE zugrunde liegen, die definitionsgemäß nach Verabreichung der konditionierenden Chemotherapie aufgetreten sind, ist die Aussagekraft dieser Auswertungen begrenzt. Während oder nach Leukapherese oder konditionierender Chemotherapie aufgetretene UE werden in diesen Auswertungen nicht berücksichtigt.

Weiterhin ist für die Interpretation der Ergebnisse relevant, dass auch UE in Folge einer erneuten Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel in den Analysen Berücksichtigung finden. Inwiefern die Ergebnisse dadurch beeinflusst werden, kann nicht beurteilt werden.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ZUMA-1

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

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

²⁾ Falls eine Person bis Monat 24 keine Progression erlitten hat erfolgt die weitere Nachbeobachtung anhand der jeweiligen Behandlungsstandards.

³⁾ Ab Monat 3 werden für die Erfassung der UE nur gezielte UE berichtet, dazu gehören „Neurologische Ereignisse“, „Hämatologische Ereignisse“, „Infektionen“, „Autoimmunerkrankungen“ und „Sekundäre Malignitäten“.

⁴⁾ Mit Protokollamendment 6 sollten SUE mit Behandlungsbezug auch nach Monat 24 über den gesamten Studienzeitraum erfasst werden.

Abkürzung: (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

2.4 Statistische Methoden

Die nachfolgenden Ausführungen basieren auf dem SAP 2.0 vom 28.08.2016 der Studie ZUMA-1. Die wesentlichen Änderungen der ersten Version des SAP vom 11.05.2015 bezogen sich auf die Erhebung der Kohorte 3 und die Überarbeitung der UE von besonderem Interesse (u. a. wurde die Kategorisierung nach identifiziertem Risiko und potentielltem Risiko hinzugefügt, Methoden zur Erfassung von CRS und neurologischen Ereignissen wurden hinzugefügt). Am 08.07.2019 trat mit dem SAP 3.0 eine neue Version in Kraft und somit nach dem Datenschnitt zu Monat 24 am 11.08.2018. Es konnten keine, für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen identifiziert werden.

Der Einschluss der ersten Person erfolgte am 21.04.2015.

Analysepopulationen

Für die Studie ZUMA-1 wurden folgende relevante Analysepopulationen definiert:

- **Modifizierte Intention to Treat (mITT)-Population:** Alle Personen, die mindestens eine Dosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht Axicabtagen-Ciloleucl erhalten haben (nur Phase II).
- **Sicherheitspopulation:** Alle Personen, die jegliche Dosis von Axicabtagen-Ciloleucl erhalten haben (Phase I; Phase II). Da alle Personen mindestens eine Dosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht Axicabtagen-Ciloleucl erhalten haben, entspricht die Sicherheitspopulation der mITT-Population.
- **Full Analysis Set (FAS):** Alle eingeschlossenen Personen. Eine Person galt als eingeschlossen, wenn sie die Einverständniserklärung unterzeichnet hat und die Leukapherese begonnen hatte (Phase I; Phase II).

Datenschnitte

Der pU legt Ergebnisse zu 6 Datenschnitten vor (siehe Tabelle 2). Die ersten beiden Datenschnitte waren geplante Interimsanalysen. Der dritte Datenschnitt vom 27.01.2017 stellt die geplante Primäranalyse dar, die Angaben liegen in Form eines Studienberichts vor (Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie nach 6 Monaten). Gemäß SAP konnten nach der Primäranalyse noch weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsauswertungen erfolgen.

Zudem liegen Daten zu folgenden, nicht a priori in den Studienunterlagen geplanten Update-Datenschnitten vor (gemäß EPAR werden von der EMA jedoch jährliche aktualisierte Sicherheits- sowie Interimsberichte alle 5 Jahre gefordert):

- 11.08.2017 (Monat 12): Aktualisierte Daten zur Sicherheit, dem Gesamtüberleben und weiteren Wirksamkeitsendpunkten in Phase II inklusive Addendum zum Studienbericht.
- 11.08.2018 (Monat 24): Aktualisierte Daten zur Sicherheit, dem Gesamtüberleben und weiteren Wirksamkeitsendpunkten in Phase II inklusive Addendum zum Studienbericht und Zusatzanalysen für das Nutzendossier.
- 11.08.2021 (Monat 60): Aktualisierte Daten zum Gesamtüberleben in Phase II in Form von Zusatzanalysen für das Nutzendossier. Selektiver Bericht einzeln aufgetretener UE seit dem letzten Datenschnitt. Kein strukturierter Studienbericht.

In den Studienberichten und deren Addenda wurden die Daten entweder aufgeschlüsselt für alle Studienteilnehmenden zusammen (alle Lymphom-Entitäten) oder separat für jede Kohorte (Kohorte 1 mit DLBCL, Kohorte 2 mit TFL (Transformiertes follikuläres Lymphom) und PMBCL) präsentiert. Eine separate Darstellung für die beiden Krankheitsentitäten DLBCL (inkl. TFL) und PMBCL lag ausschließlich in Form von Subgruppenanalysen für einzelne Endpunkte vor. In den post hoc durchgeführten Zusatzanalysen für das Nutzendossier werden die Baseline-Charakte-

ristika, Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten dann separat für die Krankheitsentitäten DLBCL, TFL und PMBCL dargestellt.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Wie bereits im Abschnitt „Datenschnitte“ beschrieben, war neben einer Auswertung der gesamten Population aus Phase II ausschließlich eine Darstellung der Ergebnisse nach Kohorten (Kohorte 1: DLBCL, Kohorte 2: TFL und PMBCL) vorgesehen. Für das Nutzendossier führt der pU post hoc weitere Zusatzanalysen durch, wobei die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für die Datenschnitte zu Monat 24 und Monat 60 separat für die Krankheitsentitäten DLBCL, TFL und PMBCL dargestellt werden. Zudem legt der pU Post-hoc-Auswertungen der UE im FAS vor.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Datenschnitte

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung nach Fristablauf ist die Bewertung von Daten mit einer längeren Nachbeobachtungsdauer. Daher wurden jeweils die aktuellsten Daten der Updateanalyse herangezogen, soweit dies möglich war.

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ war dies der Datenschnitt vom 11.08.2021. Für die weiteren Wirksamkeits- („Objektives Ansprechen“) und Sicherheitsendpunkte sind die Ergebnisse des Datenschnitts der 2. Updateanalyse am aktuellsten (11.08.2018). Für Phase I konnten, abgesehen von Todesfällen in der Sicherheitspopulation, keine aktualisierten Daten identifiziert werden und die Daten aus dem Studienbericht vom 28.07.2017 wurden berücksichtigt.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen sollten für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durchgeführt werden. Dafür wurden a priori Baseline-Kovariaten festgelegt (siehe Tabelle 2). Separat für die einzelnen Tumor-Entitäten liegen jedoch keine Subgruppenanalysen vor, ausschließlich für die gesamte Phase-II-Studienpopulation. Aus diesem Grund werden die durchgeführten Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

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

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Für die pivotale Studie ZUMA-1 liegen ein Studienbericht mit 3 unterschiedlichen Datenschnitten (Interimsanalyse 1 und 2 sowie Primäranalyse) sowie zwei Addenda (Updateanalysen) mit einem 4. und 5. Datenschnitt (11.08.2017 und 11.08.2018) vor. Im erneuten Nutzenbewertungsverfahren reicht der pU Zusatzanalysen für einen weiteren Datenschnitt vom 11.08.2021 ein. Für die Darstellung der Charakterisierung der Studienpopulation werden bevorzugt die Informationen aus dem aktuellsten Datenschnitt herangezogen. Wenn die Daten dort nicht vollständig ausgewiesen sind wird entweder auf Modul 4A oder ältere Datenschnitte zurückgegriffen und ein entsprechender Hinweis gesetzt.

Insgesamt wurden in Phase I der Studie ZUMA-1 8 Personen und in Phase II 111 Personen eingeschlossen. Eine Person hat nach der Leukapherese und vor der konditionierenden Chemotherapie die Phase I aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen, sodass 7 Personen eine konditionierende Chemotherapie und die Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhielten, was der Sicherheitspopulation entspricht. Eine dieser 7 Personen erhielt weniger Axicabtagen-Ciloleucel als nach geplanter Dosierung vorgesehen.

In Phase II wurden 124 potentielle Studienteilnehmende gescreent. Davon erhielten 111 Personen eine Leukapherese und wurden in die Studie eingeschlossen. Sie stellen die Population für das FAS dar, das somit den Prinzipien einer Intention-to-Treat (ITT)-Population entspricht. In diesem FAS waren 81 Personen mit DLBCL enthalten, bei 21 wurde ein TFL diagnostiziert und bei 9 wurde ein PMBCL festgestellt. Alle nicht eingeschlossenen Personen wurden aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien abgelehnt.

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

Daten zur Beobachtungsdauer liegen für den Datenschnitt vom 11.08.2021 nicht vor. Zum Datenschnitt vom 11.08.2018 ist die Nachbeobachtungsdauer in Phase I mit 18,1 Monaten (Personen mit DLBCL) und in Phase II mit 17,9 Monaten (DLBCL: 16,9 Monate; TFL: 20 Monate; PMBCL: 22,6 Monate) angegeben. Aktualisierte Daten zur Nachbeobachtungsdauer sind wünschenswert. Weiterhin erhielten insgesamt 12 Personen eine erneute Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel (Phase I: DLBCL n = 1; Phase II: DLBCL n = 9, TFL n = 1, PMBCL n = 1).

**Tabelle 7: Allgemeine Angaben zu den Studienphasen in der Studie ZUMA-1;
FAS (Datenschnitt: 11.08.2018)**

Studie ZUMA-1 Allgemeine Angaben	Phase I DLBCL (N = 8)	Phase II			
		DLBCL (N = 81)	TFL (N = 21)	PMBCL (N = 9)	Total (N = 111)
Screening ¹⁾ , n (%)	11	_ ³⁾	_ ³⁾	_ ³⁾	124
Einschluss (FAS), n (%)	8 (100)	81 (100)	21 (100)	9 (100)	111 (100)
Leukapherese, n (%)	8 (100)	81 (100)	21 (100)	9 (100)	111 (100)
Konditionierende Chemotherapie, n (%)	7 (88)	77 (95)	18 (86)	8 (89)	103 (93)
Axicabtagen-Ciloleucel- Infusion (Sicherheits- population), n (%)	7 (88)	77 (95)	16 (76)	8 (89)	101 (91)
Erneute Axicabtagen- Ciloleucel-Infusion 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)
<i>Zeit von Leukapherese bis zur Axicabtagen- Ciloleucel-Lieferung, in Tagen¹⁾</i>					
N (%)	8 (100)	80 (99) ⁴⁾	22 (105) ⁴⁾	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 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>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)

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

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

³⁾ 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.

⁴⁾ Entgegen dem FAS 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 vom FAS unterschieden.

Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TFL: Transformiertes folliculäres Lymphom; StD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Protokollverletzungen sind nur im Studienbericht mit Datenschnitt vom 27.01.2017 für die Sicherheitspopulation angegeben. In Phase I wurden Protokollverletzungen bei 2 von 7 Personen berichtet. 1 Person erhielt nicht die geplante Dosierung der Studienmedikation und 1 weitere Person fehlte an 2 aufeinanderfolgenden Laboruntersuchungen. In Phase II wurden insgesamt 19 Protokollabweichungen bei 17 Personen berichtet (17 %; n = 14 in Kohorte 1, n = 3 in Kohorte 2). Die häufigste Abweichung war, dass der PET-CT-Scan nicht innerhalb von 28 Tagen vor der konditionierenden Chemotherapie durchgeführt wurde (11 Abweichungen). Gemäß den Angaben im EPAR wurde bei diesen Personen die PET-CT-Untersuchung zu Baseline zwischen 29 und 41 Tagen vor der konditionierenden Chemotherapie erfasst [2].

Demographische und gesundheitsbezogene Merkmale

Die Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 8 dargestellt. Die Diagnose zur Prüfung der Studieneignung wurde durch jedes Studienzentrum individuell durchgeführt. Die Diagnose wurde retrospektiv nochmals durch ein zentrales Labor gesichert.

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Zum Krankheitsbild DLBCL und TFL liegen Daten zu demographischen und gesundheitsbezogenen Merkmalen von Phase I und Phase II sowohl für das FAS als auch für die Sicherheitspopulation vor.

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

Das Krankheitsstadium bei Studienbeginn war in Phase I über alle 4 Stadien gleich verteilt, während in Phase II die Studienteilnehmenden eher ein höheres Krankheitsstadium aufwiesen (IV: 60 %). Die meisten Studienteilnehmenden mit DLBCL wiesen keine große Tumormasse (bulky disease) auf (Phase I: 100 %, Phase II: 80 %). In Phase I wies die Mehrheit der Personen einen Internationalen Prognostischen Index (IPI) von 1 (38 %) und 2 (25 %) auf, während die Personen in Phase II häufiger einen IPI von 2 und 3 (jeweils 31 %) zeigten. Die Unterschiede zwischen FAS und Sicherheitspopulation (Phase I) bzw. mITT-Population (Phase II) sind beim Erkrankungsbild DLBCL (ohne TFL) geringfügig, da in Phase I 1 Person und in Phase II 4 Personen ausschieden. Hinsichtlich der Therapierefraktärität ist zu beachten, dass die meisten Personen gegenüber mindestens 2 Therapielinien refraktär waren, allerdings wurden auch 3 Personen eingeschlossen, die primär refraktär waren (2 % in Phase II), was nicht dem vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht. Die Einstufung in primär refraktär erfolgte bei einer Person erst in der 12-Monats-Analyse.

Die Studienteilnehmenden mit TFL des FAS waren im Durchschnitt ca. 61 Jahre alt, überwiegend männlich (81 %) und europäischer Abstammung (81 %). Hinsichtlich der Diagnose unterscheiden sich die Angaben vom Prüfpersonal (100 % TFL) von denen des zentralen Labors (mind. 24 % erhielten nicht die Diagnose TFL, wobei die Diagnose vom zentralen Labor nur bei 14 von 21 der Personen mit TFL vorlag). Personen des FAS wiesen überwiegend Krankheitsstadium III (52 %) und IV (43 %) auf, keine große Tumormasse (81 %) und überwiegend einen IPI von 1 (29 %) bzw. 2 bis 4 (je 25 %). Keine Person war primär refraktär, sondern entweder refraktär nach mindestens 2 Therapielinien (81 %) oder bildete ein Rezidiv nach einer ASCT aus (19 %).

Krankheitsbild PMBCL

Die Studienteilnehmenden mit PMBCL waren dagegen mit durchschnittlich 36 Jahren deutlich jünger, wobei keine Person über 65 Jahre alt war, und dazu überwiegend männlich (67 %) und europäischer Abstammung (67 %).

Hinsichtlich der Diagnose unterschieden sich die Angaben vom Prüfpersonal (100 % PMBCL) von denen des zentralen Labors: 2 Personen erhielten die Diagnose DLBCL, zu 3 Personen lagen keine Angaben vor und die übrigen 4 Personen erhielten auch die Diagnose PMBCL.

Die Studienteilnehmenden mit PMBCL wiesen überwiegend Krankheitsstadium IV (56 %) auf, keine große Tumormasse (100 %) und einen IPI zwischen 1 und 3. Keine dieser Personen war primär refraktär, sondern entweder refraktär nach mindestens 2 Therapielinien (78 %) oder wies ein Rezidiv nach einer ASCT auf 22 %.

Tabelle 8: Charakterisierung der Population der Studie ZUMA-1 (Datenschnitt: 11.08.2018)

Studie ZUMA-1 Charakterisierung der Population	Phase I DLBCL		Phase II						
			DLBCL		TFL		PMBCL		Total
	FAS (N = 8)	Sicherh.-P. (N = 7)	FAS (N = 81)	Sicherh.-P. (N = 77)	FAS (N = 21)	Sicherh.-P. (N = 16)	FAS (N = 9)	Sicherh.-P. (N = 8)	FAS (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>Alter, n (%)</i>									
< 65 Jahre	5 (63)	4 (57)	64 (79)	60 (78)	12 (57)	9 (56)	9 (100)	8 (100)	85 (77)
≥ 65 Jahre	3 (38)	3 (43)	17 (21)	17 (22)	9 (43)	7 (44)	0	0	26 (23)
<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)
farbig o. afro-amerikanisch	1 (13)	1 (14)	3 (4)	3 (4)	0	0	1 (11)	1 (13)	4 (4)
europäisch	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 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)

Studie ZUMA-1 Charakterisierung der Population	Phase I DLBCL		Phase II						
			DLBCL		TFL		PMBCL		Total
	FAS (N = 8)	Sicherh.-P. (N = 7)	FAS (N = 81)	Sicherh.-P. (N = 77)	FAS (N = 21)	Sicherh.-P. (N = 16)	FAS (N = 9)	Sicherh.-P. (N = 8)	FAS (N = 111)
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)	55 (71)	11 (52)	9 (56)	8 (89)	7 (88)	77 (69)
Nein	4 (50)	3 (43)	23 (28)	22 (29)	10 (48)	7 (44)	1 (11)	1 (13)	34 (31)
<i>Große Tumormasse, n (%)</i>									
Ja	0	0	14 (17)	13 (17)	4 (19)	3 (19)	0	0	18 (16)
Nein	8 (100)	7 (100)	67 (83)	64 (83)	17 (81)	13 (81)	9 (100)	8 (100)	93 (84)
<i>Knochenmarkbeteiligung²⁾, n (%)</i>									
Ja	2 (25)	1 (14)	9 (11)	8 (10)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	14 (13)
Nein	6 (75)	6 (86)	71 (88)	68 (88)					94 (85)

Studie ZUMA-1 Charakterisierung der Population	Phase I DLBCL		Phase II						
			DLBCL		TFL		PMBCL		Total
	FAS (N = 8)	Sicherh.-P. (N = 7)	FAS (N = 81)	Sicherh.-P. (N = 77)	FAS (N = 21)	Sicherh.-P. (N = 16)	FAS (N = 9)	Sicherh.-P. (N = 8)	FAS (N = 111)
<i>Knochenmarkbeurteilung zu Studienbeginn²⁾, n (%)</i>									
Negativ	6 (75) ³⁾	6 (86)	68 (84)	68 (88)	11 (52)	11 (69)	7 (78)	7 (88)	86 (77)
Positiv	1 (13) ³⁾	1 (14)	5 (6)	5 (6)	4 (19)	3 (19)	1 (11)	1 (13)	10 (9)
Nicht beurteilt	0	0	8 (10)	4 (5)	6 (29)	2 (13)	1 (11)	0	15 (14)
<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)	26 (34)	5 (24)	2 (13)	2 (22)	2 (25)	34 (31)
3	1 (13)	1 (14)	23 (28)	21 (27)	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 (Erstlinie)	0	0	3 (4)	3 (4)	0	0	0	0	3 (3)
≥ 2 Therapielinien	4 (50)	3 (43)	62 (77)	58 (75)	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 Chemotherapie-Regime, n (%)</i>									
1	0	0	3 (4) ¹⁾	3 (4) ¹⁾	0	0	0	0	3 (3) ¹⁾
2	1 (13)	1 (14)	27 (33)	25 (32)	1 (5)	1 (6)	3 (33)	2 (25)	31 (28)
3	4 (50)	4 (57)	21 (26)	21 (27)	6 (29)	5 (31)	3 (33)	3 (38)	30 (27)
4	1 (13)	1 (14)	21 (26)	21 (27)	7 (33)	6 (38)	2 (22)	2 (25)	30 (27)
5	2 (25)	1 (14)	4 (5)	3 (4)	3 (14)	1 (6)	1 (11)	1 (13)	8 (7)
> 5	0	0	5 (6)	4 (5)	4 (19)	3 (19)	0	0	9 (8)
<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)

Studie ZUMA-1 Charakterisierung der Population	Phase I DLBCL		Phase II						
			DLBCL		TFL		PMBCL		Total
	FAS (N = 8)	Sicherh.-P. (N = 7)	FAS (N = 81)	Sicherh.-P. (N = 77)	FAS (N = 21)	Sicherh.-P. (N = 16)	FAS (N = 9)	Sicherh.-P. (N = 8)	FAS (N = 111)
<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 Personen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien. Es wurden in Studie ZUMA-1 allerdings auch Personen mit einem vorangegangenen Chemotherapie-Regime eingeschlossen. Diese sind nicht vom AWG umfasst.

²⁾ Bei den Charakteristika „Knochenmarkbeteiligung“ und „Knochenmarkbeurteilung zu Studienbeginn“ ist nicht klar, wie diese beiden Charakteristika genau definiert und voneinander abzugrenzen sind.

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; AWG: Anwendungsgebiet; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set Population; IPI: Internationaler Prognostischer Index; k. A.: keine Angaben; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; Sicherh.-P.: Sicherheitspopulation; SPD: Summe der Produkte der Durchmesser; StD: Standardabweichung; TFL: Transformiertes folliculäres Lymphom.

Exposition mit der Studienmedikation

Alle Studienteilnehmenden der Phase I sowie der Kohorten 1 und 2 der Phase II erhielten die erforderliche Dosis der konditionierenden Chemotherapie, mit Ausnahme einer Person mit TFL, die eine reduzierte Dosis (> 10 %) von Cyclophosphamid erhielt (siehe Tabelle 9). Zudem wurden fast alle Studienteilnehmenden mit einer zulassungskonformen Dosis Axicabtagen-Ciloleucel (Spanne: 1×10^6 bis 2×10^6 Zellen/kg) behandelt.

*Tabelle 9: Angaben zur Studienmedikation in der Studie ZUMA-1; Sicherheitspopulation
(Datenschnitt: 11.08.2018)*

Studie ZUMA-1 Studienmedikation	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
Konditionierende Chemotherapie (Vorthherapie)					
<i>Cyclophosphamid¹⁾, mg/m²</i>					
Mittelwert (StD)	1.500 (0)	1.500 (0)	1.489,3 (41,4)	1.500 (0)	1.498 (17)
Median (min; max)	1.500 (1.500; 1.500)	1.500 (1.500; 1.500)	1.500 (1.329; 1.500)	1.500 (1.500; 1.500)	1.500 (1.329; 1.500)
Personen, die $\pm 10\%$ der geplanten Dosis erhielten, n (%)	7 (100)	77 (100)	15 (94)	8 (100)	100 (99)
<i>Fludarabin¹⁾, mg/m²</i>					
Mittelwert (StD)	90 (0)	90 (0)	89,4 (2,2)	90 (0)	89,9 (0,9)
Median (min; max)	90 (90; 90)	90 (90; 90)	90 (81; 90)	90 (90; 90)	90 (81; 90)
Personen, die $\pm 10\%$ der geplanten Dosis erhielten, n (%)	7 (100)	77 (100)	16 (100)	8 (100)	101 (100)
Axicabtagen-Ciloleucel					
<i>Axicabtagen-Ciloleuce²⁾, in 10^6 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 (min; max)	2,0 (1,1; 2,0)	2,0 (1,7; 2,2)	2,0 (1,3; 2,1)	2,0 (1,1; 2,0)	2,0 (1,1; 2,2)
Personen, 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 (min; max)	150,0 (63,6; 178,0)	160,0 (96,0; 200,0)			165,0 (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 (min; max)	553,6 (257,6; 892,9)	295,3 (149,1; 760,5)			298,5 (149,1; 760,5)

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

²⁾ Dosis adjustiert am Körpergewicht.

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

Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; k. A.: keine Angaben; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: Transformiertes folliculäres Lymphom; StD: Standardabweichung.

Begleitmedikation

Alle Begleitmedikationen werden vom Tag der Einverständniserklärung bis 3 Monate nach Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel erhoben. Nach 3 Monaten werden ausschließlich zielgerichtete begleitende Medikationen wie Gammaglobulin, Immunsuppressiva, Antiinfektiva und Impfungen erfasst. Aktualisierte Daten zu Begleitmedikationen wurden nicht eingereicht und sind aufgrund der zeitlich begrenzten Erhebung der Begleitmedikationen in der Studie ZUMA-1 nicht zu erwarten. Die häufigsten Medikationen (> 50 % der Personen von Kohorte 1 oder Kohorte 2) waren folgende:

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

Es konnten keine Informationen aus den Unterlagen des pU entnommen werden, wie viele Personen insgesamt eine Begleitmedikation erhielten. Es wurde lediglich dargestellt, welche Medikamente pro Phase und Kohorte gegeben wurden.

Weiterhin wurden Begleitmedikationen von Interesse berichtet, die im Zusammenhang mit der Behandlung von UE nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel stehen. Darunter wurden Medikamente gefasst, deren Medikation im Zeitraum von der Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel bis zur Krankenhausentlassung begonnen wurde. Gemäß Tabelle 10 wurden insbesondere Steroide und Tocilizumab zur Behandlung von CRS und neurologischen Ereignissen eingesetzt.

Tabelle 10: Angaben zur Begleitmedikation von Interesse in der Studie ZUMA-1; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2018)

Studie ZUMA-1 Begleitmedikation von Interesse ¹⁾	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
<i>Steroide, n (%)</i>					
jegliche	4 (57)	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>Anderer²⁾, 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)

Studie ZUMA-1 Begleitmedikation von Interesse ¹⁾	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
Immunglobuline, n (%) 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; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; NE: Neurologische Ereignisse; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom.

Folgetherapien

Informationen zu Folgetherapien, die gemäß Studienprotokoll bis zum Ausscheiden aus der Studie ZUMA-1 erhoben werden sollten, liegen weder für den aktuellen Datenschnitt noch für eine der weiteren Updateanalysen vor.

3.2 Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ sind die Daten der Updateanalyse zu Monat 60 für die separaten Tumor-Entitäten im FAS in Tabelle 11 dargestellt. Zensierungsgründe liegen nicht vor, demnach kann nicht beurteilt werden, ob in jedem Fall eine Zensierung erfolgt ist da die Testperson zum Datenschnitt noch am Leben war.

Eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss aller erneut behandelten Personen liegt für die Auswertungen zu Monat 60 nicht vor. Für die Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 3 bis Monat 24 waren die Ergebnisse weitgehend vergleichbar [7].

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Den Unterlagen des pU konnten keine aktualisierten Daten (Datenschnitt: 11.08.2021) zur Gesamtmortalität oder zu Todesfällen im FAS der Phase I entnommen werden. Aus den Todesfällen der Sicherheitspopulation von Phase I und den Angaben des Datenschnitts vom 11.08.2018 kann auf insgesamt 6 verstorbene Personen bis zum 11.08.2021 im FAS geschlossen werden.

In Phase II waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 11.08.2021 53 Personen (65 %) mit DLBCL aus dem FAS verstorben. Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens entspricht 15,7 Monaten (95%-KI: [11,1; 36,2]). 11 der 21 Personen (FAS), die an TFL erkrankt sind, sind zum Zeitpunkt der Updateanalyse vom 11.08.2021 verstorben. Das mediane Gesamtüberleben für die Personen mit TFL liegt bei 64,1 Monaten (95%-KI: [10,5; n. e.]). Aufgrund vieler Zensierungen kurz nach Monat 60 ist der Schätzer mit Unsicherheiten behaftet (siehe Abbildung 3).

Die Kaplan-Meier-Kurven für das FAS der Personen mit DLBCL und TFL sind in den Abbildungen 2 und 3 separat dargestellt.

Krankheitsbild PMBCL

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Updateanalyse vom 11.08.2021 sind 3 von 9 Personen mit PMBCL verstorben. Im Vergleich zur letzten Updateanalyse vom 11.08.2021 traten somit keine weiteren Todesfälle auf. Das mediane Gesamtüberleben wurde für Personen mit PMBCL noch nicht erreicht (95%-KI: [2,9; n. e.]).

Die Kaplan-Meier-Kurve für das FAS der Personen mit PMBCL ist in Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse zur Mortalität der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der Updateanalyse zu Monat 60 (Datenschnitt: 11.08.2021) bzw. Monat 24 für Phase I; FAS¹⁾ (Datenschnitt: 11.08.2018)

Studie ZUMA-1 Ergebnisse zur Mortalität	Phase I ⁵⁾ DLBCL (N = 8)	Phase II			
		DLBCL (N = 81)	TFL (N = 21)	PMBCL (N = 9)	Total (N = 111)
Todesfälle					
Tod, n (%)	5 (63)	53 (65)	11 (52)	3 (33)	67 (60)
<i>Beobachtungsdauer</i>					
Mittelwert (StD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Median (min, max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Zensierungen</i>					
Gründe	k. A.	28 (35) k. A.	10 (48) k. A.	6 (67) k. A.	44 (40) k. A.
Gesamtüberleben					
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 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]
Gesamtüberleben zu Monat 60, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	- ⁴⁾	34,6 [24,5; 44,9]	52,4 [29,7; 70,9]	66,7 [28,2; 87,8]	40,5 [31,4; 49,5]
KM-Median ³⁾ in Monaten [95%-KI]	- ⁴⁾	15,7 [11,1; 36,2]	64,1 [10,5; n. e.]	n. e. [2,9; n. e.]	17,4 [11,6; 49,5]

¹⁾ Die Stichprobengröße bezieht sich auf das FAS, die alle eingeschlossenen Personen umfasst.

²⁾ Wahrscheinlichkeit, dass eine Person zum gegebenen Zeitpunkt ereignisfrei ist, also noch lebt.

³⁾ Mediane Dauer des Gesamtüberlebens. Bei Personen, die bis zum jeweiligen Datenschnitt 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.

⁵⁾ Für Phase I konnten keine Daten zum Gesamtüberleben für den Datenschnitt vom 11.08.2021 identifiziert werden. Lediglich für die Sicherheitspopulation (n = 7) liegen Todesfälle vor, denen zufolge 5 Personen verstorben sind.

Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. e.: nicht erreicht; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; StD: Standardabweichung; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom.

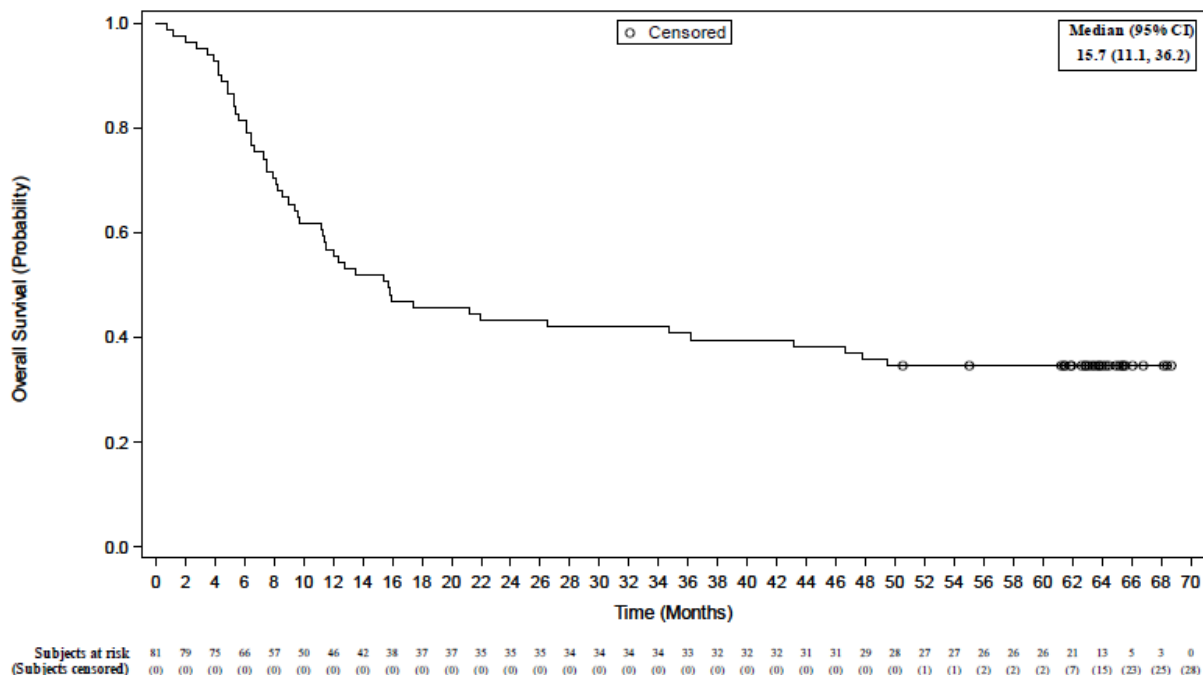


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für Personen mit DLBCL (Kohorte 1, N = 81); FAS (Datenschnitt: 11.08.2021)

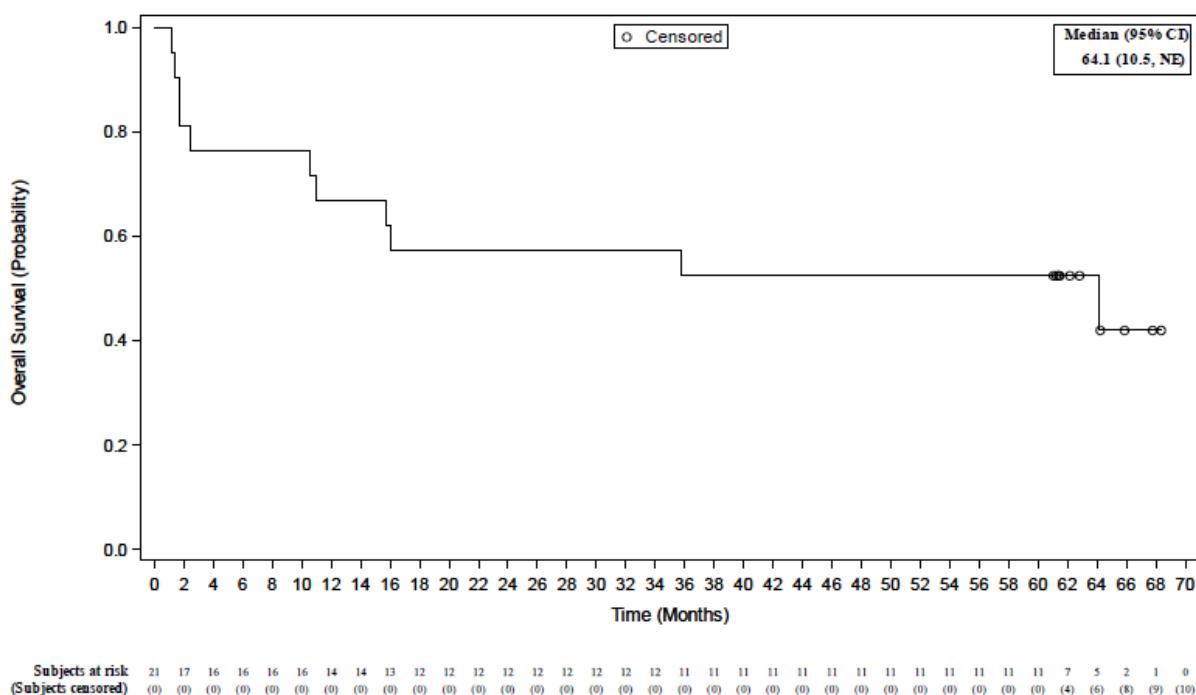


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für Personen mit TFL (Kohorte 2, N = 21); FAS (Datenschnitt: 11.08.2021)

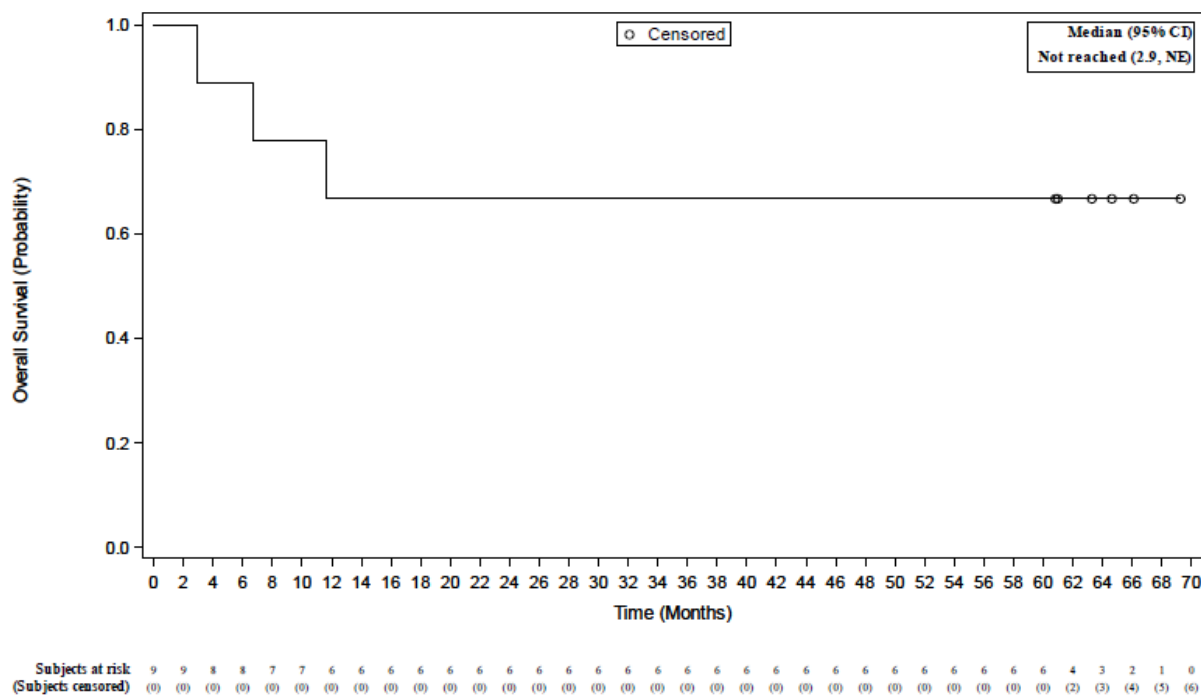


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für Personen mit PMBCL (Kohorte 2, N = 9); FAS (Datenschnitt: 11.08.2021)

3.3 Morbidität

Es liegen keine Ergebnisse von als patientenrelevant bewerteten Endpunkten vor. Das Gesamtansprechen als primärer Endpunkt ist ergänzend im Anhang dargestellt.

3.4 Lebensqualität

In Studie ZUMA-1 wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

3.5 Sicherheit

Die Auswertungen zu den UE beziehen sich auf die Sicherheitspopulation, die alle Personen umfasst, die eine konditionierende Chemotherapie und jegliche Dosis von Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben (Phase I: N = 7; Phase II: N = 101).

UE wurden vom Zeitpunkt der Leukapherese (bei SUE bereits ab Screening) bis zu Monat 3 nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel vollständig und umfassend gemäß MedDRA erhoben. Anschließend wurden bis 24 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem was früher eintrat, ausgewählte (S)UE erfasst („Neurologische Ereignisse“, „Hämatologische Ereignisse“, „Infektionen“, „Autoimmunerkrankungen“ und „Sekundäre Malignitäten“). Mit Protokollamendment 6 sollten SUE mit Behandlungsbezug dann über den gesamten Studienzeitraum erfasst werden.

Die Ergebnisse zur Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel entsprechen den bereits im Rahmen des Erstverfahrens vorgelegten Auswertungen mit Datenschnitt vom 11.08.2018. In dieser Auswertung zu Monat 24 nach Infusion sind nach Angaben des pU bereits alle aufgetretenen UE enthalten. Dennoch stellt der pU separat UE dar, die bei 2 Personen nach dem Datenschnitt vom 11.08.2018 dokumentiert sind. Dabei handelt es sich um eine gutartige Neubildung (SUE,

Grad 5) bei einer Person mit TFL und um eine gutartige Neubildung bei einer Person mit DLBCL (nicht schwerwiegend, Grad 3). Inwiefern es sich dabei um das Resultat der in Protokollamendment 6 eingeführten umfangreicheren UE-Erfassung handelt ist unklar.

Die mediane Nachbeobachtungszeit im FAS lag für Phase I bei 9 Monaten, war im Mittel jedoch mit 18 Monaten deutlich länger. In Phase II betrug die Nachbeobachtungsdauer abhängig vom Subtyp zwischen 15 und 25 Monaten im Median und 17 bis 23 Monaten im Mittel. Die genauen Angaben sind Tabelle 7 zu entnehmen. Die Sicherheitspopulation kann davon abweichen. Analog zur Erstbewertung konnte den Unterlagen des pU weiterhin nicht entnommen werden, wie viele Personen vorzeitig aus der Aufzeichnung der UE ausschieden. Der pU hat im Rahmen seiner Stellungnahme darauf hingewiesen, dass sich die Anzahl der Personen, die vorzeitig aus der Aufzeichnung der UE ausgeschieden sind, durch die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben erklären lassen. Personen konnten aus der Aufzeichnung für die UE ausscheiden, wenn bspw. ein Krankheitsprogress vorlag oder ein Nicht-Ansprechen (in dem Fall wurden die Teilnehmenden direkt der 3-Monats-Visite zugewiesen). Aus den Daten zum progressionsfreien Überleben (Anzahl Personen, die zu bestimmten Zeitpunkten noch progressionsfrei waren) geht nicht hervor, bei wie vielen Personen die Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel nicht angesprochen hat. Aus den Daten zum besten Ansprechen geht hingegen hervor, dass 17 Personen (Zeitpunkt zweite Updateanalyse) eine SD als bestes Ansprechen aufwiesen. Dementsprechend liefern die Daten zum progressionsfreien Überleben keine zuverlässige Aussage darüber, wie viele Personen wie lange hinsichtlich der Erfassung der UE nachbeobachtet wurden.

Unerwünschte Ereignisse

Alle Personen der Sicherheitspopulation der relevanten Kohorten aus Studie ZUMA-1 erlitten nach dem Beginn der konditionierenden Chemotherapie mindestens ein UE und fast alle mindestens ein schweres UE. Wie Tabelle 14 zu entnehmen ist, traten SUE in allen Kohorten und Subtypen bei mindestens 50 % der Personen auf.

Zusätzlich dazu präsentiert der pU UE sowie ausgewählte UE von besonderem Interesse im FAS. Die Gesamtraten werden ergänzend im Anhang in Tabelle 23 dargestellt. Da es sich dabei ebenfalls um behandlungsbezogene UE handelt, die nach Verabreichung der konditionierenden Chemotherapie aufgetreten sind, ist die Aussagekraft der Auswertungen begrenzt. Lediglich 2 Personen aus der TFL-Population erhielten zwar eine konditionierende Chemotherapie, jedoch keine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel. Es wurden UE für 2 weitere Personen beobachtet, in beiden Fällen ein schweres UE. Eine Person mit TFL hatte ein zusätzliches SUE. Sicherheitsdaten zu Personen, die ausschließlich eine Leukapherese erhalten haben, liegen weiterhin nicht vor.

Tabelle 12: Zusammenfassung der UE in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2018)

Studie ZUMA-1 Zusammenfassung der UE	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			Total (N = 101)
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	
Personen mit mindestens einem ...	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
UE ¹⁾	7 (100)	77 (100)	16 (100)	8 (100)	101 (100)
UE CTCAE-Grad \geq 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, 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 dokumentiert. Nach Monat 24 wurden ausschließlich behandlungsbezogene SUE erfasst.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: Transformiertes folliculäres Lymphom; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse während der Studienabschnitte

Zusätzlich wurden vom pU im Erstverfahren UE nachgereicht, die während folgender Studienabschnitte aufgetreten sind: Am Tag der Leukapherese und einen Tag danach; ab Beginn der konditionierenden Chemotherapie bis Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel; Beginn der Infusion bis 3 Monate nach Infusion (siehe Tabelle 13). Personen, die nicht mit Axicabtagen-Ciloleucel infundiert wurden, aber eine Leukapherese bzw. konditionierende Chemotherapie erhalten hatten, gehen nicht in diese Auswertung ein.

Bereits im zeitlichen Zusammenhang mit der Leukapherese traten bei über der Hälfte der Personen UE auf (Phase I: 57 %; Phase II: 68 %), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) waren bei fast jeder dritten Person zu verzeichnen. Zwischen konditionierender Chemotherapie und Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel ereignete sich bei fast allen Personen mindestens ein UE und bei der Hälfte mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3). SUE waren in beiden Phasen selten zu verzeichnen. In den ersten 3 Monaten nach der Infusion erlitten fast alle Personen mindestens ein schweres UE und bei fast der Hälfte trat ein SUE auf.

Tabelle 13: Zusammenfassung der UE aufgeteilt nach Studienabschnitten in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2018)

Studie ZUMA-1 Zusammenfassung der UE aufgeteilt nach Studienabschnitten	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
Personen mit mindestens einem ...	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: Transformiertes folliculäres Lymphom; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT sowie CTCAE-Grad ≥ 3

UE nach SOC und PT sowie schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT sind in Tabelle 14 für die Sicherheitspopulation aufgelistet. Am häufigsten (mehr als 70 % der Studienteilnehmenden) traten Erkrankungen folgender SOC 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“.

Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Untersuchungen“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ traten am häufigsten auf. Auf Ebene der PT waren „Anämie“, „Neutropenie“ und „Neutrophilenzahl erniedrigt“ mit jeweils mehr als 30 % der Sicherheitspopulation am häufigsten.

Tabelle 14: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und > 1 Person sowie UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz von $\geq 5\%$ und > 1 Person in der Studie ZUMA-1; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2018)

Studie ZUMA-1 Unerwünschte Ereignisse ¹⁾ <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Phase I DLBCL (N = 7)		Phase II							
			DLBCL (N = 77)		TFL (N = 16)		PMBCL (N = 8)		Total (N = 101)	
	UE Gesamt n (%)	UE \geq Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE \geq Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE \geq Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE \geq Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE \geq Grad 3 n (%)
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)	-

Studie ZUMA-1 Unerwünschte Ereignisse ¹⁾ <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Phase I DLBCL (N = 7)		Phase II							
			DLBCL (N = 77)		TFL (N = 16)		PMBCL (N = 8)		Total (N = 101)	
	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)
Trockener Mund	2 (29)	-	8 (10)	-	2 (13)	-	-	-	11 (11)	-
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 ²⁾	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)

Studie ZUMA-1 Unerwünschte Ereignisse ¹⁾	Phase I DLBCL (N = 7)		Phase II							
			DLBCL (N = 77)		TFL (N = 16)		PMBCL (N = 8)		Total (N = 101)	
	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)
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)
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)	-

Studie ZUMA-1 Unerwünschte Ereignisse ¹⁾ <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Phase I DLBCL (N = 7)		Phase II							
			DLBCL (N = 77)		TFL (N = 16)		PMBCL (N = 8)		Total (N = 101)	
	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)
Schmerzen in den Extremitäten	-	-	8 (10)	-	2 (13)	-	2 (25)	-	12 (12)	-
Nackenschmerzen	3 (43)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
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)	-	-	-	-	-	-

Studie ZUMA-1 Unerwünschte Ereignisse ¹⁾ <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Phase I DLBCL (N = 7)		Phase II								
			DLBCL (N = 77)		TFL (N = 16)		PMBCL (N = 8)		Total (N = 101)		
	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)	UE Gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	-	-	-	-	-	-	-	3 (38)	-	-	-
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“.

²⁾ UE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 10 % und ≤ 1 Person bzw. < 5 % und ≤ 1 Person bei UE CTCAE-Grad ≥ 3; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE liegen weiterhin ausschließlich auf Ebene der PT vor und sind in Tabelle 15 für die Lymphom-Entitäten separat dargestellt.

Insgesamt war das häufigste SUE „Enzephalopathie“; daneben traten insbesondere SUE der PT „Pyrexie“, „Lungeninfektion“, „Pneumonie“, „Verwirrter Zustand“ und „Febrile Neutropenie“ auf.

Tabelle 15: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Person nach Preferred Terms zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse in der Studie ZUMA-1; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2018)

Studie ZUMA-1 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse MedDRA Preferred Term	Phase I DLBCL (N = 7) n (%)	Phase II			
		DLBCL (N = 77) n (%)	TFL (N = 16) n (%)	PMBCL (N = 8) n (%)	Total (N = 101) n (%)
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 Person; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse wurden vom pU unterteilt in „UE mit identifiziertem Risiko“, „UE mit potentielltem Risiko“ und „Andere UE von besonderem Interesse“ (siehe Kapitel 2.3.4).

Im Vergleich zur ersten Updateanalyse entfiel bei der Darstellung der UE von besonderem Interesse der Test auf den Antikörper gegen bovines Serumalbumin, da dieser Test mit der Protokolländerung vom 18.12.2017 (Protokollversion 1.0, Amendment #6) entfernt wurde.

Unerwünschte Ereignisse mit identifiziertem Risiko

UE mit identifiziertem Risiko umfassten „CRS“, „Neurologische Ereignisse“, „Zytopenien“, „Infektionen“, „B-Zell-Aplasie“ und „Hypogammaglobulinämie“. Bezüglich der Zytopenien (Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien) wurde weiter unterschieden in Zytopenien und anhaltende Zytopenien, wobei anhaltende Zytopenien als konsekutive andauernde Grad-3-Zytopenien mit einer Mindestdauer von ≥ 30 Tagen definiert waren. Weiterhin wurden Infektionen weiter unterteilt in die HLGK „Bakterielle Infektionen“, „Virale Infektionen“, „Opportunistische Infektionen“ und „Andere Infektionen“.

Bezüglich der B-Zell-Aplasie liegen weiterhin 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 Personen erhoben. Insgesamt 96 der 108 Personen (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 Personen (46 %) keine B-Zellen nachweisbar und bei 31 (29 %) waren B-Zellen nachweisbar. Zu Monat 3 waren bei 67 Personen (62 %) keine B-Zellen nachweisbar und bei 16 (15 %) waren B-Zellen nachweisbar.

Die Daten zu Hypogammaglobulinämie wurden nach PT erfasst und sind bereits in Tabelle 14 berücksichtigt (Phase I: 43 % (n = 3); Phase II: DLBCL 13 % (n = 10), TFL 13 % (n = 2), PMBCL 6 % (n = 1)).

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Allgemein trat CRS bei der Mehrheit der Personen mit DLBCL (Phase I: 86 % (n = 6); Phase II: 95 % (n = 73)) und TFL (81 % (n = 13)) auf. Die 3 häufigsten Symptome waren dabei „Pyrexie“, „Hypotonie“ und „Hypoxie“. Nur bei wenigen Personen erreichten diese Symptome einen Schweregrad von \geq Grad 3 (Phase II: DLBCL: 14 % (n = 11), TFL: 6 % (n = 1)). Neurologische Ereignisse betrafen ca. zwei Drittel aller Personen mit DLBCL oder TFL; bei ungefähr einem Drittel der Personen waren diese schwer. Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien traten jeweils bei mindestens 50 % der Personen mit DLBCL und TFL auf, wobei Neutropenien mit über 80 % am häufigsten waren. Fast alle beobachteten Neutropenien waren zudem schwer. Aber auch schwere Anämien waren bei knapp 50 % der Personen zu verzeichnen. Bezogen auf die anhaltenden Zytopenien mit einer Dauer von mindestens 30 Tagen traten Thrombozytopenien bei Personen mit DLBCL (ca. 40 %) und TFL (19 %) am häufigsten auf. Auch Infektionen wurden oft beobachtet, diese waren zudem mehrheitlich schwer. Andere Infektionen, die insbesondere Infektionen der Atemwege umfassen, traten bei ca. 30 % der Personen mit DLBCL und TFL und damit am häufigsten auf.

Krankheitsbild PMBCL

Ein CRS ereignete sich bei allen Personen mit PMBCL in Studie ZUMA-1, in keinem Fall war es jedoch schwer. Neurologische Ereignisse traten bei der Hälfte der 8 Personen mit PMBCL auf, bei 3 waren sie schwer. Auch Infektionen traten bei 50 % der Personen auf, genau wie Thrombozytopenien. Analog zu DLBCL waren Personen ebenfalls am häufigsten von Neutropenien betroffen (75 %), die auch alle schwer waren. Anämien traten bei 3 Personen auf.

Unerwünschte Ereignisse mit potentielltem Risiko

UE mit potentielltem Risiko umfassen: „Autoimmunstörungen“, „Sekundäre Malignitäten“, „Antikörper gegen Anti-FMC63“ und „Tumorlyse-Syndrom“. Autoimmunstörungen wurden nicht beobachtet und ein Tumorlyse-Syndrom ereignete sich ausschließlich bei einer Person mit DLBCL, das jedoch im weiteren Verlauf anhaltend und zu Tag 163 fatal war. Eine weitere Person mit TFL (nicht in Tabelle 16) erlitt ein Tumorlyse-Syndrom nach der konditionierenden Chemotherapie und verstarb 2 Tage nach Beginn der Chemotherapie, noch vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel.

Zum Datenschnitt vom 11.08.2018 trat bei 2 Personen mit DLBCL und 1 Person mit TFL eine sekundäre Malignität auf. Allerdings wurde zum Datenschnitt am 11.08.2019 ein weiteres PT „Rektalkarzinom“ aus der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ bei 1 Person mit DLBCL (Phase II) identifiziert und ein weiteres myelodysplastisches Syndrom, das für die Person mit TFL schließlich fatal war, zum Datenschnitt vom 11.08.2021.

Von den auf Antikörpern gegen FMC63 getesteten Personen fielen die Testergebnisse ausschließlich für 3 Personen mit DLBCL positiv aus. Nach Baseline waren dann alle Testergebnisse negativ.

Andere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Während der Beobachtungszeit erlitten weder in Phase I noch in Phase II Studienteilnehmende ein Hirnödem. Auch das Ergebnis des RCR-Tests war bei allen getesteten Personen negativ.

Kardiale Arrhythmien traten in allen Tumor-Entitäten bei mindestens 50 % der Personen auf. Diese waren jedoch bei keiner Person aus Phase I und nur bei 10 % der Personen aus Phase II schwer. Herzinsuffizienzen wurden ausschließlich bei insgesamt 11 Personen mit DLBCL beobachtet, wobei diese in 6 Fällen schwer waren.

Tabelle 16: UE von besonderem Interesse in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2018)

Studie ZUMA-1 UE von besonderem Interesse	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
Zytokin-Freisetzungssyndrom¹⁾, n (%)					
Jeglicher Schweregrad	6 (86)	73 (95)	13 (81)	8 (100)	94 (93)
Schweregrad ≥ 3	k. A.	10 (13)	1 (6)	0	11 (11)
PT: Pyrexie	5 (71)	58 (75)	12 (75)	8 (100)	78 (77)
PT: Hypotonie	3 (43)	35 (45)	3 (19)	3 (38)	41 (41)
PT: Hypoxie	k. A.	18 (23)	3 (19)	1 (13)	22 (22)
PT: Tachykardie	2 (29)	17 (22)	4 (25)	1 (13)	22 (22)
PT: Schüttelfrost	k. A.	16 (21)	2 (13)	2 (25)	20 (20)
Neurologische Ereignisse²⁾, n (%)					
Jegliche neurologischen Ereignisse	6 (86)	50 (65)	12 (75)	4 (50)	66 (65)
Jeglicher Schweregrad UE CTCAE-Grad ≥ 3	4 (57)	22 (29)	6 (38)	3 (38)	31 (31)
Zytopenien, n (%)					
<i>Thrombozytopenie³⁾</i>					
Jeglicher Schweregrad	4 (57)	51 (66)	8 (50)	4 (50)	63 (62)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	4 (57)	33 (43)	5 (31)	1 (13)	39 (39)
<i>Anhaltende⁴⁾ Thrombozytopenie³⁾</i>					
Jeglicher Schweregrad	3 (43)	30 (39)	3 (19)	k. A.	33 (33)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	2 (29)	15 (19)	3 (19)	k. A.	18 (18)
<i>Neutropenie⁵⁾</i>					
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)
<i>Anhaltende⁴⁾ Neutropenie⁵⁾</i>					
Jeglicher Schweregrad	1 (14)	21 (27)	2 (13)	1 (13)	23 (23)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	1 (14)	12 (16)	2 (13)	0	14 (14)
<i>Anämie⁶⁾</i>					
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)
<i>Anhaltende⁴⁾ Anämie⁶⁾</i>					
Jeglicher Schweregrad	1 (14)	26 (34)	2 (13)	1 (13)	29 (29)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0	9 (12)	0	1 (13)	10 (10)

Studie ZUMA-1 UE von besonderem Interesse	Phase I DLBCL (N = 7)	Phase II			
		DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Total (N = 101)
Infektionen, n (%)					
Infektionen ⁷⁾	4 (57)	31 (40)	6 (38)	4 (50)	41 (41)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	4 (57)	20 (26)	5 (31)	k. A.	26 (26)
Bakterielle Infektionen	1 (14)	14 (18)	1 (6)	0	15 (15)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	1 (14)	8 (10)	1 (6)	0	9 (9)
Virale Infektionen	4 (57)	15 (19)	2 (13)	2 (2)	19 (19)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	2 (29)	5 (6)	0 (0)	0	5 (5)
Opportunistische Infektionen	1 (14)	3 (4)	2 (13)	0 (0)	5 (5)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0	0	0 (0)	0 (0)	0
Andere Infektionen	3 (43)	22 (29)	5 (31)	3 (38)	30 (30)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	3 (43)	15 (19)	4 (25)	1 (13)	20 (20)
UE von potentiellm Interesse					
Autoimmunstörungen, n (%)	0	0	0	0	0
Sekundäre Malignitäten, n (%)	1 (14)	1 (1)	1 (6)	0	2 (2)
<i>Baseline Antikörper gegen Anti-FMC63⁸⁾</i>					
N	7	75	14	7	96
Positives Testergebnis, n (%)	0	3 (4)	0	0	3 (3)
<i>Post-Baseline Antikörper gegen Anti-FMC63⁹⁾</i>					
N	6	75	15	7	97
Positives Testergebnis (negatives / kein Ergebnis zu Baseline), n	0	0	0	0	0
Tumorlyse-Syndrom ¹⁰⁾ , n (%)	0	1 (1)	0 ¹¹⁾	0	1 (1)
Andere UE von besonderem Interesse					
Zerebrales Ödem, n (%)	0	0	0	0	0
<i>Kardiale Arrhythmien, n (%)</i>					
Jeglicher Schweregrad	3 (43)	54 (70)	11 (69)	4 (50)	69 (68)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0	7 (9)	3 (19)	0	10 (10)
<i>Herzinsuffizienz, n (%)</i>					
Jeglicher Schweregrad	2 (29)	9 (12)	0	0	9 (9)
Schweregrad ≥ 3	1 (14)	5 (6)	0	0	5 (5)
RCR (N) ¹¹⁾	6 (86)	71 (92)	14 (88)	7 (88)	92 (91)
Positives Testergebnis, n	0	0	0	0	0

¹⁾ Die Inzidenz und die Einteilung in den Schweregrad als Syndrom erfolgte anhand der CRS Grading Scale nach Lee et al. (2014) [27]; einzelne Symptome, die mit CRS assoziiert waren, wurden anhand der CTCAE berichtet und der Schweregrad erfasst. Einzelne Symptome wurden nur dargestellt, sofern sie in einer Patientengruppe eine Inzidenz $\geq 10\%$ hatten und > 1 Person betrafen.

²⁾ Neurologische Ereignisse wurden mittels PT erfasst. Zusätzlich werden die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ als potentiell neurologisches Ereignis geprüft.

³⁾ Thrombozytopenie wurde hier mittels des SMQ „Hämatopoetische Thrombozytopenie (narrow search)“ identifiziert.

⁴⁾ Anhaltende Zytopenien (Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien) wurden definiert als die längste konsekutive Grad-3-Zytopenien mit einer Mindestdauer von ≥ 30 Tagen.

- ⁵⁾ Neutropenie schließt hier die Preferred Terms „Febrile Neutropenie“, „Neutropenie“ und „Neutrophilenzahl vermindert“ ein.
- ⁶⁾ Anämie (einschl. aplastische Anämie) wurde hier mittels SMQ „Hämatopoetische Erythropenie (broad search)“ identifiziert.
- ⁷⁾ Thrombozytopenie/Neutropenie/Anämie ist definiert als Thrombozytopenie/Neutropenie/Anämie, welche an oder nach Tag 30 vorlag (ebenfalls vom pU als anhaltende Zytopenie beschrieben).
- ⁸⁾ Anti-FMC63 stellt einen Laborparameter dar.
- ⁹⁾ Tumorlyse-Syndrome wurden mittels PT dokumentiert; dabei wurde die „narrow version“ des SMQ verwendet.
- ¹⁰⁾ Eine Person (erkrankt an TFL) erlitt das Tumorlyse-Syndrom nach der konditionierenden Chemotherapie und verstarb 2 Tage nach Beginn der Chemotherapie. Diese Person hat keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucl erhalten; sie zählt daher nicht zur Sicherheitspopulation und wird hier nicht gewertet.
- ¹¹⁾ RCR ist ein Laborparameter. Die Testergebnisse zu einem beliebigen Zeitpunkt werden dargestellt. Die Tests wurden bis maximal 12 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucl durchgeführt. Keine der getesteten Personen zeigte ein positives Testergebnis.

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCR: Replication-Competent Retrovirus; SMQ: Standardisierte MedDRA-Queries; SOC: Systemorganklasse; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Axicabtagen-Ciloleucel

Axicabtagen-Ciloleucel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Personen mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Darüber hinaus hat Axicabtagen-Ciloleucel im Laufe dieses Nutzenbewertungsverfahrens eine Zulassungserweiterung auf erwachsene Personen mit rezidiertem oder refraktärem Follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapielinien erhalten. Die Indikation Follikuläres Lymphom ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. Gemäß Fachinformation enthält ein Einzel-Infusionsbeutel eine Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen [25]. Als Vorbehandlung ist eine Chemotherapie zur Lymphodepletion bestehend aus Cyclophosphamid und Fludarabin sowie eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin unmittelbar vor Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel vorgesehen.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 02.05.2019 die Geltungsdauer des Beschlusses zu Axicabtagen-Ciloleucel bis zum 15.05.2022 befristet [4]. Die ursprüngliche Befristung fand ihren sachlichen Grund darin, dass Axicabtagen-Ciloleucel einen neuartigen Therapieansatz darstellt, dessen langfristige Effekte, insbesondere hinsichtlich einer potentiellen Heilung der Patientinnen und Patienten, derzeit nicht vollumfänglich beurteilt werden können [8]. Auflagen der Befristung waren die Einreichung der Ergebnisse der Studie ZUMA-1 nach 60 Monaten (5 Jahren), die mögliche Generierung weiterer indirekter Evidenz bezogen auf die 60-Monats-Daten sowie weiterer prospektiver, vergleichender Evidenz z. B. auch aus Beobachtungsstudien.

Die Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel basiert auf der prospektiven, offenen, multi-zentrischen, einarmigen Phase-I/II-Studie ZUMA-1, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel bei Personen mit Chemotherapie-refraktärem DLBCL (inklusive Subtyp TFL) und PMBCL untersucht. Die für die Nutzenbewertung relevante Phase I sowie die Kohorten 1 und 2 der Phase II wurden ausschließlich in Studienzentren aus den USA und Israel durchgeführt und schließt Personen mit ECOG-PS 0 oder 1 ein. Keine Daten liegen für einen ECOG-PS > 1 vor und es ist unklar, ob die Ergebnisse der Studie auf Personen mit diesem ECOG-PS übertragbar sind, obwohl diese vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Auch liegen keine Daten aus europäischen oder deutschen Studienzentren vor.

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Die Studienpopulation der Studie ZUMA-1 mit dem Krankheitsbild DLBCL repräsentiert die Zulassungspopulation nur mit Einschränkungen. So liegt das mittlere Erkrankungsalter beim Krankheitsbild DLBCL bei knapp 70 Jahren [2,28]. In der vorliegenden Studienpopulation liegt das mediane Erkrankungsalter der Studienteilnehmenden, die an DLBCL erkrankt sind, bei 56 (Phase I) bzw. 58 (Phase II) Jahren und ist deutlich niedriger. Ältere Personen sind damit unterrepräsentiert. Es wurde also eine eher jüngere und damit auch prognostisch bessere Population untersucht. Bezüglich der Anzahl der vorangehenden Therapien wurde als Einschlusskriterium festgelegt, dass auch primär refraktäre Erkrankte berücksichtigt werden können. Letztendlich waren primär refraktäre Personen mit nur einer systemischen Vortherapie lediglich zu einem geringen Anteil (3 Personen (3 %)) in der Studie ZUMA-1 enthalten.

Bezüglich des Krankheitsbilds der TFL ist anzumerken, dass die Testpersonen ebenso im Median jünger waren (63 Jahre) als erwartet. Darüber hinaus wich die Diagnostik des Lymphoms zwischen dem lokalen Prüfpersonal und dem zentralen Labor bei 5 Personen voneinander ab

(Daten zur Diagnostik vom zentralen Labor liegen bei 14 Personen der TFL-Population vor). In 4 Fällen diagnostizierte das zentrale Labor ein DLBCL und in einem Fall ein anderes Lymphom.

Krankheitsbild PMBCL

Hinsichtlich des Krankheitsbilds PMBCL sind das Geschlechterverhältnis und die Validität der Diagnostik anzumerken. Frauen erkranken häufiger an PMBCL als Männer [28]. In die Studie ZUMA-1 wurden allerdings mehr Männer als Frauen eingeschlossen (67 % (n = 6)). Allerdings ist die Stichprobe aufgrund der kleinen Größe (N = 9) nicht repräsentativ. Darüber hinaus wich die Diagnostik zwischen dem lokalen Prüfpersonal und der zentralen Begutachtung voneinander ab. 2 Personen (22 %) wurden von der zentralen Begutachtung als DLBCL klassifiziert und von 3 weiteren Personen lagen keine Daten der zentralen Begutachtung vor. Die Validität der Diagnostik ist somit bei mindestens 2 Personen fraglich, was bei der kleinen Fallzahl einem relativ großen Anteil entspricht.

Zulassungsstatus

Axicabtagen-Ciloleucel wurde ohne Besonderheiten für DLBCL und PMBCL zugelassen. Die EMA unterscheidet bei ihren Forderungen nicht hinsichtlich der beiden Krankheitsbilder. Es wurden von der EMA weitere Untersuchungen hinsichtlich der Sicherheit gefordert: Für die Studie ZUMA-1 sollen periodische Sicherheitsupdates vorgelegt werden, das erste innerhalb von 6 Monaten nach Zulassung. Darüber hinaus soll die Langzeit-Sicherheit innerhalb einer Registerstudie durchgeführt werden mit jährlichen Updates, einem 5-Jahres-Studienbericht und einem Abschlussstudienbericht [2]. Zum Zeitpunkt der Erstellung der Nutzenbewertung wurden seitens der EMA keine aktualisierten Daten oder Berichte für die Indikationen DLBCL und PMBCL publiziert.

4.2 Design und Methodik der Studie

Für die erneute Nutzenbewertung reicht der pU im Wesentlichen folgende aktualisierte und neue Daten zu Axicabtagen-Ciloleucel ein:

- Aktualisierte Daten der Studie ZUMA-1 zum Gesamtüberleben für den Datenschnitt zu Monat 60.
- Auswertungen von UE im FAS der Studie ZUMA-1.
- Aktualisierte indirekte Evidenz gegenüber der Kontrollstudie SCHOLAR-1.
- Erste Ergebnisse einer Registerstudie basierend auf dem Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).
- Einen systematischen Literaturreview von Kohorten- und Registerstudien mit Axicabtagen-Ciloleucel und anderen CAR-T-Zell-Therapien.

Pivotal Studie ZUMA-1

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist die pivotale, laufende, unkontrollierte, offene, multizentrische Studie ZUMA-1. Die Studie besteht aus einer Phase I zur Untersuchung der Sicherheit des Dosierungsschema von Axicabtagen-Ciloleucel und einer Phase II, die sich wiederum in einen pivotalen Teil mit den Kohorten 1 und 2 sowie einen Safety-Management-Teil mit den Kohorten 3–6 unterteilen lässt. Die „Safety Management Study“ wurde der bereits laufenden Studie ZUMA-1 in mehreren Protokollamendments hinzugefügt und hatte zum Ziel die Auswirkungen von prophylaktischen Therapien wie Tocilizumab oder Kortikosteroiden auf die Toxizität von Axicabtagen-Ciloleucel zu untersuchen. Dem pU wird in seiner Argumentation gefolgt, dass die Behandlung in den Kohorten 3–6 nicht fachinformationskonform ist und die Kohorten aufgrund dessen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

In der Fachinformation ist weder der prophylaktische Einsatz von Levetiracetam (Kohorten 3–6), Tocilizumab (Kohorte 3) sowie Kortikosteroiden (Kohorte 6) noch ein Debulking als Brückentherapie (Kohorte 5) vorgesehen. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind somit lediglich die Phase I sowie Kohorte 1 und Kohorte 2 aus Phase II der Studie ZUMA-1 relevant. Die folgenden Ausführungen und Nennungen des Studiennamens ZUMA-1 beziehen sich ausschließlich auf diese relevanten Studienteile.

Eingeschlossen wurden Personen mit refraktärem DLBCL (nicht näher definiert), TFL und PMBCL. Testpersonen mussten mindestens eine Vortherapie erhalten haben und einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen. Außerdem wurde eine adäquate Funktion von Knochenmark, Nieren, Leber, Lunge und Herz vorausgesetzt und ein MRT-Befund durfte keinen Befall oder Verdacht eines Befalls des zentralen Nervensystems zeigen. Nach dem Screening erfolgte die Leukapherese gefolgt von dem Beginn der Vortherapie mit der konditionierenden Chemotherapie 5 Tage vor Gabe von Axicabtagen-Ciloleucl. Anschließend wurden die Testpersonen einmalig mit Axicabtagen-Ciloleucl infundiert und für mindestens 7 Tage hospitalisiert. Die Nachbeobachtung erfolgte in regelmäßigen Abständen zunächst im Post-Treatment-Follow-up bis Monat 3, dann im Langzeit-Follow-up bis Monat 24 und anschließend im Survival-Follow-up bis zu 15 Jahre.

Während für Phase I der Einschlusszeitpunkt nach einem erfolgreichen Screening und der unterschriebenen Einverständniserklärung erfolgte, galt als Einschlusszeitpunkt in Phase II der Beginn der Leukapherese. Durch den Herstellungsprozess bedingt kommt es zu einer Wartezeit zwischen dem Einschluss in die Studie und der Verabreichung der Infusion (mediane Dauer: 22–23 Tage). Alle eingeschlossenen Personen wurden als FAS definiert (Phase I: N = 8, Phase II: N = 111). Personen, die tatsächlich Axicabtagen-Ciloleucl erhielten, wurden als mITT-Population bezeichnet (Phase I: N = 7, Phase II: N = 101); diese entspricht im vorliegenden Fall der Sicherheitspopulation.

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

In Phase I wurden ausschließlich Personen mit DLBCL (n = 8) untersucht. Phase II umfasste in Kohorte 1 Personen mit DLBCL (n = 81) und mit TFL (n = 21) sowie PMBCL (n = 9) in Kohorte 2. Zur Auswertung wurden die Ergebnisse von Phase I und II im Studienbericht getrennt dargestellt. Bezüglich Phase II erfolgen die Auswertungen in den Studienunterlagen maßgeblich getrennt für Kohorte 1 und Kohorte 2. Zusätzlich wertet der pU post hoc Kohorte 2 für das Nutzendossier getrennt nach Lymphom-Entität (TFL und PMBCL) aus. Da es sich bei DLBCL (inklusive TFL) und PMBCL um separate Tumor-Entitäten handelt [30], werden Nutzensaussagen getrennt voneinander getroffen und die post hoc durchgeführten Auswertungen in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Im Vergleich zum Erstverfahren stellt der pU die Daten der Phase I nicht im Nutzendossier dar. Es ist keine Rationale für dieses Vorgehen erkennbar und Phase I wurde auch in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Falls erforderlich, wurde dabei auch auf Daten aus dem Erstverfahren zurückgegriffen.

Der Einsatz der Studienmedikation erfolgte bei allen Personen der Studie ZUMA-1 fachinformationskonform. Die 11 Personen, die eine Leukapherese erhalten haben, aber keine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucl erhielten, verteilten sich unterschiedlich auf die Lymphom-Entitäten: Phase I: DLBCL n = 1 (13 %); Phase II: DLBCL n = 4 (5 %), TFL n = 5 (24 %), PMBCL n = 1 (11 %). Der Anteil bei Personen mit TFL war deutlich höher verglichen mit den anderen Indikationen. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit zwischen dem FAS und der Sicherheitspopulation konnten in den betrachteten Kohorten keine bedeutenden Unterschiede identifiziert werden.

Allgemein waren Personen des FAS mit DLBCL und TFL mit 56 Jahren (Phase I) und 58 bzw. 63 Jahren (DLBCL bzw. TFL) deutlich älter als Personen mit PMBCL mit 32 Jahren. In allen Kohorten und Entitäten waren mehrheitlich Männer eingeschlossen, wobei der Unterschied bei TFL mit 81 zu 19 % am stärksten ausfiel. Fast alle Personen waren europäischer Abstammung und kamen aus den USA. Hinsichtlich der krankheitsbezogenen Charakteristika zeigte sich nur bei wenigen Personen eine B-Symptomatik zu Baseline. Die meisten Personen waren mit 2–4 Chemotherapie-Regimen vorbehandelt, wobei Patientinnen und Patienten mit TFL stärker mit ASCT und Chemotherapie-Regimen vorbehandelt waren als in den anderen Entitäten.

Es liegen keine Daten zur Nachbeobachtungsdauer für den Datenschnitt vom 11.08.2021 vor. Auch ist unklar, wie viele Personen sich zu diesem Zeitpunkt weiterhin in der Studie befanden. Zum Datenschnitt vom 11.08.2018 beträgt die Nachbeobachtungsdauer sowohl in Phase I (Teilnehmende mit DLBCL 18,1 Monate) als auch in Phase II ca. 18 Monate (DLBCL: 16,9 Monate; TFL: 20 Monate; PMBCL: 22,6 Monate). Auch Angaben zu Folgetherapien liegen weiterhin zu keinem Datenschnitt vor, obwohl diese bis zum Ausscheiden aus der Studie ZUMA-1 erhoben werden sollten.

Hinsichtlich der Begleitmedikationen von Interesse, die bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus nach Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erfasst wurden, ist insbesondere der Einsatz von Steroiden bei ca. einem Viertel der Patientenpopulation und die Anwendung von Tocilizumab (etwas über 40 % in Phase II) dokumentiert, hauptsächlich zur Behandlung von CRS und neurologischen Ereignissen.

Der pU legt bei den meisten Ergebnissen zu den Wirksamkeitsendpunkten Auswertungen zur mITT-Population und zum FAS vor. Da Leukapherese und konditionierende Chemotherapie Teil der Therapie von Axicabtagen-Ciloleucel sind, ist für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte das FAS relevant, sodass der Therapieabschnitt vor Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel ebenfalls Berücksichtigung findet. Hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte legt der pU Auswertungen auf Basis der Sicherheitspopulation (entspricht der mITT-Population) und dem FAS vor, wobei bei den Auswertungen zum FAS nur behandlungsbezogene UE zugrunde liegen, die nach Verabreichung der konditionierenden Chemotherapie aufgetreten sind. Zur Erfassung und Bewertung der Sicherheit ist primär die Sicherheitspopulation für den Zeitraum nach Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel relevant. Zusätzlich sollten zur Erfassung von UE in Zusammenhang mit der Leukapherese und der konditionierenden Chemotherapie alle Personen berücksichtigt werden, die diese Interventionen tatsächlich erhalten haben.

Das Verzerrungspotential der Studie ZUMA-1 wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Indirekter Vergleich ohne Brückenkompator SCHOLAR-1 vs. ZUMA-1

Für einen indirekten Vergleich zur Wirksamkeit gegenüber ZUMA-1 reicht der pU die Studie SCHOLAR-1 ein, die gemäß EPAR ebenfalls eine zulassungsbegründende Studie ist.

Bei Studie SCHOLAR-1 handelt es sich um retrospektive, auf Patientenebene zusammengefasste Daten zur Untersuchung der Ansprechraten und des Gesamtüberlebens bei Personen mit refraktärem/rezidiertem DLBCL, PMBCL und TFL. SCHOLAR-1 enthält Patientendaten aus 4 verschiedenen Studien bzw. Institutionen aus den USA, darunter 2 klinische Studien. Insgesamt lagen Daten von 861 Personen vor, die refraktär auf die Erstlinientherapie oder eine spätere Therapielinie waren. Mit verschiedenen Analysesets (je nach Endpunkt und geplanter Analyse) wurden zum einen stratifizierte Auswertungen anhand von lediglich 2 selektierten Kovariaten in einem Cox-Proportional-Hazards-Modell durchgeführt. Zum anderen erfolgten Analysen, bei denen mittels Propensity Score Matching (PSM) für den Einfluss von bis zu 10 Kovariaten kontrolliert wird. Die genauen Details können den Ausführungen im Anhang

entnommen werden. Auswertungen im für die Nutzenbewertung relevanten FAS zu den Datenschnitten zu Monat 24 und Monat 60 der Studie ZUMA-1 liegen jedoch ausschließlich für das Cox-Proportional-Hazards-Modell vor.

Voraussetzung für einen validen Vergleich ist eine ausreichende Strukturgleichheit der Patientenpopulation sowie die Kenntnis und Berücksichtigung aller relevanten Confounder und Effektmodifikatoren als Adjustierungsvariablen. Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, wie die in den Studienunterlagen definierten Confounder identifiziert und selektiert wurden. Es ist nicht davon auszugehen, dass einer systematischen Herangehensweise zur Identifikation der Confounder gefolgt wurde. Dementsprechend ist fraglich, ob die vom pU berücksichtigten Kovariaten tatsächlich alle im vorliegenden Indikationsgebiet relevanten Confounder abbilden. Die Validität eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkompator auf Basis dieser Evidenzlage bleibt dafür unklar. Darüber hinaus ist der Patientenfluss weiterhin nicht gänzlich nachvollziehbar, da unklar ist, aus welchen Gründen die Testpersonen aus der Studie SCHOLAR-1 ausgeschieden sind und wie lange die Nachbeobachtungsdauer der Teilnehmenden war. Auch sind Ungleichheiten in den selektierten Analysepopulationen des Vergleichs hinsichtlich der Patientencharakteristika zu beobachten, wie ein unterschiedliches Durchschnittsalter, die Region der Datenerhebung und bei der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien. Andererseits fehlen relevante Charakteristika wie z. B. das Vorliegen einer großen Tumormasse oder einer extranodalen Erkrankung. Angesichts dieser Limitationen weisen die Ergebnisdaten auf keinen Effekt in einer Größenordnung hin (Hazard Ratio von 0,33 für die 24-Monatsdaten bzw. 0,37 für die 60-Monatsdaten), bei der im Sinne eines dramatischen Effekts mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.

Insgesamt kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht auf die Validität des indirekten Vergleichs geschlossen werden. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und eine detaillierte Bewertung des Vorgehens wird im Anhang ergänzend dargestellt. Weiterhin ist die Einschränkung zu beachten, dass außer zum Gesamtüberleben Daten zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie zur Sicherheit und Lebensqualität nicht vorliegen.

Weitere Evidenz aus Versorgungsdaten

EBMT-Registerstudie (KT-EU-471-0117)

Studie KT-EU-471-0117 ist eine einarmige multizentrische Beobachtungsstudie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien zur Bewertung des Sicherheitsprofils von Axicabtagen-Ciloleucel. Es handelt sich um eine Auflage im Rahmen der europäischen Zulassung mit dem Ziel der Erfassung von Langzeitdaten (15 Jahre Nachbeobachtungszeit) zu UE und sekundär auch Wirksamkeitsempunkten. Die Datenerhebung erfolgte im EBMT-Register und gemäß Statusreport zum Datenschnitt vom 07.12.2021 wurden 391 Personen in die Studie eingeschlossen. In dem Register wurden keine Einschränkungen hinsichtlich Gesundheitsstatus (z. B. ECOG-PS) und Begleiterkrankungen vorgenommen, weshalb die Erhebung dieser versorgungsnahen Daten für die Nutzenbewertung in Ergänzung klinischer Daten prinzipiell positiv zu bewerten ist.

In das Register bzw. die vorliegende Datenauswertung wurden jedoch ausschließlich Personen eingeschlossen, die Axicabtagen-Ciloleucel tatsächlich erhalten haben. Personen, bei denen eine Behandlung zwar vorgesehen war (Leukapherese und/oder konditionierende Chemotherapie erhalten) aber nicht durchgeführt wurde, sind nicht berücksichtigt (Verletzung des ITT-Prinzips). Die Daten zu Wirksamkeitsempunkten sind dementsprechend stark eingeschränkt. Zusätzlich liegen keine Informationen hinsichtlich einer standardisierten Erfassung der Krankheitsbeurteilung vor. Hinzu kommt eine hohe Anzahl aus der Auswertung ausge-

schlossener Personen (66 %) aufgrund von „unvollständigen Formularen“ ohne weiterführende Informationen. Weiterhin sind im Statusreport keine getrennten Auswertungen für die Indikationen PMBCL (n = 26; 6,6 %) und DLBCL (n = 345; 93,4 %) vorgesehen und die Nachbeobachtungsdauer vieler Patientinnen und Patienten ist noch relativ kurz. Zuletzt handelt sich bei dem vorliegenden Statusreport um eine Auswertung durch das EBMT-Register, da nach Angaben im Dokument keine ausreichende Anzahl von aktualisierten Teilnahmeerklärungen vorliegt, sodass pseudonymisierte Daten aus dem EBMT-Register mit dem pU geteilt werden können. Die Datenaufbereitung im Statusreport ist in Umfang und Detailtiefe limitiert.

Insgesamt können die Daten des EBMT-Registers aufgrund von Einschränkungen bezüglich der Datengrundlage, -aufbereitung und -transparenz nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Systematische Literaturrecherche

Neben der Registerstudie reicht der pU weitere Beobachtungsdaten aus der Versorgungspraxis in Form eines systematischen Literaturreviews (SLR) ein [29], für dessen Durchführung vom pU eine externe Firma beauftragt wurde. Ziel dieses SLR war es, Studien aus der Versorgungsrealität zu identifizieren, die Aussagen über die Wirksamkeit und Sicherheit von CAR-T-Zelltherapien bei rezidiviertem/refraktärem DLBCL ermöglichen sowie die Durchführung einer Meta-Analyse zur Quantifizierung der Wirksamkeit und Sicherheit. Identifiziert wurden 141 Publikationen mit 66 prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien und longitudinalen Studien ab dem Jahr 2017.

Analog zu den Daten aus dem EBMT-Register wurden ausschließlich Personen berücksichtigt, die mit Axicabtagen-Ciloleucl infundiert wurden (Verletzung des ITT-Prinzips). Aussagen zu Wirksamkeitsendpunkten sind entsprechend limitiert. Die Erhebungsstandards für das Ansprechen und UE sind teilweise heterogen und vielfach nicht dokumentiert. Insgesamt erscheint fraglich, wie umfassend und konsistent die Erfassung und Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit in den unterschiedlichen Studien erfolgt ist. Auch das mediane Follow-up in den eingeschlossenen Studien (zwischen 7 und 25 Monaten für das Gesamtüberleben) erscheint zumindest teilweise nicht ausreichend, um valide Aussagen zum Überleben und der Langzeitsicherheit ableiten zu können. Hinzu kommt, dass der Umgang mit fehlenden Daten nicht beschrieben ist. Unter anderem aufgrund der kurzen Nachbeobachtungsdauer, den vielen fehlenden Daten und den heterogenen Erhebungsmethoden werden die Ergebnisse des SLR nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.3 Mortalität

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

In die Mortalitätsdaten gingen auch die Personen ein, die erneut mit Axicabtagen-Ciloleucl behandelt wurden. Die Auswirkungen auf die Mortalität können nicht beurteilt werden, allerdings handelt es sich nur um einen geringen Anteil (ca. 10 %) der relevanten Patientenpopulation (Phase I: DLBCL n = 1; Phase II: DLBCL n = 9, TFL n = 1, PMBCL n = 1).

Für die Nutzenbewertung wurden die Daten für das Gesamtüberleben zum letzten durchgeführten Datenschnitt vom 11.08.2021 (Daten zu Monat 60) berücksichtigt. Angaben zu Zensierungsgründen sowie Informationen zum Patientenfluss nach Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucl liegen nicht vor, weshalb unklar ist, ob und wie viele Personen auch aufgrund ihres Ausscheidens aus der Studie (z. B. Lost-to-Follow-up) zensiert wurden. Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben deuten jedoch, abgesehen von 2 Zensierungen vor Monat 60, auf eine sehr

vollständige Erhebung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ in den relevanten Kohorten von Phase II hin.

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Für Phase I liegen keine aktualisierten Ergebnisse zum Datenschnitt vom 11.08.2021 für das FAS vor. In der Sicherheitspopulation ereigneten sich bis dahin 5 Todesfälle. Aufgrund der zu einem früheren Datenschnitt angegebenen Todesfälle in der Sicherheitspopulation und dem FAS ist anzunehmen, dass die 1 Person ohne Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel ebenfalls verstorben ist und insgesamt 6 Todesfälle (75 %) im FAS auftraten. Für Phase I wurden keine Daten zum Gesamtüberleben präsentiert, da dies nach Angaben des pU nicht Ziel von Studienphase I war.

In Phase II der Studie ZUMA-1 sind bislang 53 Personen (65 %) mit DLBCL verstorben, davon fast alle aufgrund einer Krankheitsprogression (n = 47). Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens betrug 15,7 Monate (95%-KI: [11,1; 36,2]). Von den 21 Personen mit TFL verstarben im Laufe der Studie bislang 11 (52 %). Das mediane Gesamtüberleben ist mit 64,1 Monaten (95%-KI: [10,5; n. e.]) angegeben und damit deutlich länger im Vergleich zu DLBCL (15,7 Monate). Der Schätzer ist aufgrund vieler Zensierungen kurz nach Monat 60 jedoch mit Unsicherheit behaftet. Es ist anzunehmen, dass viele Personen zensiert wurden, da sie zum Datenschnitt noch am Leben waren. Angaben zur Beobachtungsdauer zum berücksichtigten Datenschnitt vom 11.08.2021 liegen nicht vor.

Krankheitsbild PMBCL

Von 9 Personen mit PMBCL aus Phase II waren 3 (33 %) zum Datenschnitt vom 11.08.2021 verstorben. Das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht (95%-KI: [2,9; n. e.]). Auch hier liegen Angaben zur Beobachtungsdauer für den letzten Datenschnitt nicht vor.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Bis zum letzten Datenschnitt der Studie ZUMA-1 vom 11.08.2021 verstarben 75 % (Phase I) bzw. 65 % (Phase II) der Testpersonen mit DLBCL, 52 % mit TFL und 33 % mit PMBCL. Für letztere wurde das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht, bei DLBCL bzw. TFL waren es 16 bzw. 64 Monate. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße bei PMBCL sind die Daten nur eingeschränkt aussagekräftig. Allgemein fehlen aktualisierte Daten der Nachbeobachtungsdauer zum Datenschnitt vom 11.08.2021, die zur besseren Beurteilung des Gesamtüberlebens wünschenswert sind. Eine Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Axicabtagen-Ciloleucel auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.4 Morbidität

Zur Beurteilung der Morbidität legte der pU Ergebnisse zur objektiven Ansprechrates, dem progressionsfreien Überleben, der Dauer des Ansprechens und dem besten Ansprechen vor, jeweils bewertet durch das Prüfpersonal und zentrale Begutachtung. Alle Endpunkte wurden als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Da es sich bei der objektiven Ansprechrates um den primären Endpunkt der Studie ZUMA-1 handelt erfolgte eine ergänzende Darstellung im Anhang.

4.5 Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben. Aussagen zur Lebensqualität können nicht getroffen werden.

4.6 Sicherheit

Die Erhebung der Sicherheitsdaten unterscheidet sich in der Studie ZUMA-1 je nach Studienabschnitt. Allgemein wurden UE ab dem Beginn der Leukapherese bis 90 Tage nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel vollständig erfasst, SUE wurden bereits ab dem Screening erhoben. Für den Zeitraum ab 3 Monate bis 24 Monate oder einem Krankheitsprogress, je nachdem was früher eintrat, wurden nur noch gezielte UE bzw. SUE, wie neurologische Ereignisse, Infektionen oder hämatologische Ereignisse dokumentiert. Mit Protokollamendment 6 vom 18.12.2017 wurde dann bestimmt, dass SUE in Zusammenhang mit Axicabtagen-Ciloleucel über den gesamten Studienzeitraum erfasst werden sollten. In die Auswertungen des pU gehen sowohl im FAS als auch in der Sicherheitspopulation ausschließlich behandlungsbezogene UE ein, definiert als UE, die ab dem Beginn der konditionierenden Chemotherapie auftraten. Ausgenommen davon ist lediglich die Zusammenfassung der UE aufgeteilt nach Studienabschnitten (Tabelle 13), in die auch aufgetretene UE bei Leukapherese eingingen. Aufgetretene UE im Zeitraum zwischen Leukapherese und der konditionierenden Chemotherapie gehen offensichtlich nicht in die Auswertungen ein. Darüber hinaus erfolgte eine vollständige Erfassung aller UE nur bis maximal 3 Monate nach Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel, sofern eine Person zuvor einen Progress erleidet oder kein Ansprechen zeigt, wird die vollständige UE-Aufzeichnung potentiell noch deutlich früher beendet. Eine umfassende UE-Erhebung ist danach nicht mehr zu erwarten. Bei der Interpretation der UE ist zudem zu beachten, dass diese jeweils Inzidenzen, d. h. (Neu)Auftreten von UE bzw. Verschlimmerung des bereits bestehenden UE darstellen. UE, die bereits vor der konditionierenden Chemotherapie aufgetreten sind und weiterhin fortbestehen, wurden dementsprechend in der Folge nicht berücksichtigt. Weiterhin bleibt unklar, warum keine UE berücksichtigt wurden, die im Zusammenhang mit einer bereits bestehenden Erkrankung stehen (vor Studienbeginn) und einen medizinischen Eingriff erforderten. Es blieb auch unklar, wie dieser Zusammenhang erfasst wurde.

UE wurden gemäß MedDRA kodiert, die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach CTCAE. Eine Ausnahme stellte CRS dar, das mit einer speziell zur Graduierung des CSR entwickelten Skala nach Lee et al. (2014) [27] bewertet wurde.

Die Ergebnisse der behandlungsbezogenen UE (ab Beginn der konditionierenden Chemotherapie) für die Sicherheitspopulation und das FAS unterscheiden sich nur geringfügig. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass lediglich 2 Personen eine konditionierende Chemotherapie erhielten, ohne daraufhin mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt zu werden, sodass nur bei diesen tatsächlich behandlungsbezogene UE auftreten konnten. In Anbetracht dessen werden bezüglich der Sicherheit primär die Ergebnisse der Sicherheitspopulation in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Der letzte verfügbare Datenschnitt ist auf den 11.08.2018 datiert. In dieser Auswertung zu Monat 24 nach Infusion sind nach Angaben des pU bereits alle aufgetretenen UE enthalten. Dennoch stellt der pU separat UE dar, die bei 2 Personen nach dem Datenschnitt vom 11.08.2018 dokumentiert sind. Dabei handelt es sich um eine gutartige Neubildung (SUE, Grad 5) bei einer Person mit TFL und um eine gutartige Neubildung bei einer Person mit DLBCL (nicht schwerwiegend, Grad 3). Die Erhebung der UE nach Monat 24 ist jedoch nicht systema-

tisch erfolgt und es ist unklar, wie viele Personen überhaupt noch auf das Auftreten von UE hin nachbeobachtet werden.

Insgesamt ist, insbesondere nach Monat 3, tendenziell eher von einer Untererfassung der UE in der Erhebung und den präsentierten Auswertungen auszugehen. Angaben zur Nachbeobachtungsdauer für UE sowie ein Patientenfluss nach Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucl wurden nicht vorgelegt. Weiterhin ist bei der Interpretation darauf zu achten, dass eine Verschlechterung der Anzeichen und Symptome der in der Studie untersuchten Malignität ebenso als UE erfasst wurden.

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Alle Personen der Sicherheitspopulation erlitten mindestens ein UE. Ein UE mit Schweregrad ≥ 3 trat in Phase I bei allen Studienteilnehmenden mit DLBCL auf und in Phase II bei nahezu allen (99 %). Personen mit TFL erlitten ebenso fast alle ein UE mit Schweregrad ≥ 3 (94 % (n = 15)). SUE traten bei gut der Hälfte der Studienteilnehmenden auf (Phase I: DLBCL 71 %; Phase II: DLBCL 55 %, TFL 56 %). Häufige UE mit Inzidenz jeweils über 80 % in beiden Entitäten betreffen die SOC „Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“. Die UE des SOC „Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems“ waren dabei vom Ausprägungsgrad überwiegend schwer (CTCAE-Grad ≥ 3). SUE nach SOC wurden nicht präsentiert. Das am häufigsten aufgetretene SUE war „Enzephalopathie“ mit 21 % betroffenen Personen mit DLBCL in Phase II und 13 % in Phase I.

Zu den UE mit besonderem Interesse gehörten bei der Studie ZUMA-1 UE mit identifiziertem Risiko, die „CRS“, „Neurologische Ereignisse“, „Zytopenien“, „Infektionen“, „B-Zell-Aplasie“ und „Hypogammaglobulinämie“ umfassten. Generell trat CRS bei der Mehrheit der Personen mit DLBCL (Phase I: 86 %; Phase II: 95 %) und TFL (81 %) auf. Die wenigsten dieser CRS erreichten einen Schweregrad ≥ 3 . Neurologische Ereignisse traten ebenso bei der Mehrheit der Personen mit DLBCL (Phase I: 86 %; Phase II: 65 %) und TFL (75 %) auf. 57 % in Phase I und 29 % in Phase II (DLBCL) der UE erreichten einen Schweregrad ≥ 3 . Bezüglich der Zytopenien (Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien) traten bei der Mehrheit der Personen mit DLBCL (Phase I: 57 %; Phase II: 66 %) und TFL (50 %) Thrombozytopenien auf, die meist auch einen Schweregrad ≥ 3 erreichten (DLBCL: Phase I: 57 %, Phase II: 43 %; TFL: 31 %). Neutropenien erlitten nahezu alle Personen und diese erreichten fast immer mindestens einen Schweregrad ≥ 3 (DLBCL: Phase I: 86 %, Phase II: 83 %; TFL: 63 %). Bezüglich Anämien erlitten 57 % der Personen mit DLBCL der Phase I und 73 % der Personen der Phase II mit DLBCL ein solches UE. 63 % der Personen mit TFL waren betroffen. Bei den meisten der betroffenen Personen erreichte die Anämie einen Schweregrad ≥ 3 (DLBCL: Phase I: 57 %, Phase II: 47 %; TFL: 44%). Bezogen auf die anhaltenden Zytopenien mit einer Dauer von mindestens 30 Tagen traten Thrombozytopenien bei Personen mit DLBCL (ca. 40 %) und TFL (19 %) am häufigsten gegenüber anhaltenden Neutropenien und Anämien auf. Auch Infektionen wurden oft beobachtet, diese waren zudem mehrheitlich schwer. „Andere Infektionen“, die insbesondere Infektionen der Atemwege umfassen, traten bei ca. 30 % der Studienpopulation auf. Hypogammaglobulinämien wurden sowohl bei Personen mit DLBCL (Phase I: 43 %; Phase II: 13 %) als auch mit TFL (13 %) beobachtet.

Zu den UE von potentiellem Risiko gehörten „Autoimmunstörungen“, „Sekundäre Malignitäten“ und „Tumorlyse-Syndrom“. Diese UE hatten eine relativ niedrige Inzidenz (pro Phase bzw. Kohorte trat jeweils nicht mehr als ein Fall auf).

Im Beobachtungszeitraum traten keine zerebralen Ödeme auf. Bezüglich „Herzerkrankungen“ waren kardiale Arrhythmien sehr häufig (DLBCL: Phase I: 43 %, Phase II: 70 %; TFL: 69 %), die aber überwiegend nicht einen Schweregrad \geq Grad 3 erreichten (DLBCL: Phase I: 0 %, Phase II: 9 %; TFL: 19 %). Herzinsuffizienz trat bei 29 % der Personen mit DLBCL der Phase I und 12 % der Personen mit DLBCL der Phase II auf und bei keiner Person mit TFL. Ungefähr bei der Hälfte der betroffenen Personen mit DLBCL erreichte die Schwere des UE einen Schweregrad von \geq Grad 3 (Phase I: 14 %; Phase II: 6 %). Das Ergebnis des RCR-Tests war bei allen getesteten Studienteilnehmenden negativ.

Krankheitsbild PMBCL

Alle Personen mit PMBCL der Sicherheitspopulation (N = 8) erlitten mindestens ein UE sowie ein UE mit einem Schweregrad \geq 3. SUE traten bei der Hälfte der Personen auf. Die häufigsten aufgetretenen UE nach SOC sind weitgehend vergleichbar mit der Entität DLBCL und betreffen u. a. „Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“. Sie erreichten jedoch seltener einen Schweregrad von \geq 3.

Alle Personen mit PMBCL erlitten ein CRS, ein Schweregrad \geq 3 wurde nicht beobachtet. Bei 50 % der Personen trat mindestens ein neurologisches Ereignis auf, bei 3 Personen (38 %) verlief dieses schwer. Analog zum Auftreten von Zytopenien bei DLBCL waren Personen mit PMBCL ebenfalls am häufigsten von Neutropenien betroffen (75 %), die auch alle schwer waren. Anämien traten bei 38 % der Personen mit PMBCL auf. Kardiale Arrhythmien traten bei der Hälfte der Personen mit PMBCL auf, in keinem Fall jedoch schwer. Autoimmunstörungen, sekundäre Malignitäten sowie ein Tumorlyse-Syndrom wurden bei keiner Person mit PMBCL beobachtet, genau wie zerebrale Ödeme oder Herzinsuffizienzen. Dabei ist jedoch die kleine Stichprobengröße von 8 Personen mit PMBCL zu berücksichtigen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

UE traten bei allen Personen auf und UE mit einem Schweregrad \geq 3 bei nahezu allen. Ein CRS wurde ebenfalls bei fast allen Personen beobachtet, allerdings meist mit einem Schweregrad von 1 oder 2. Auch neurologische Ereignisse waren häufig und gleichzeitig in den meisten Fällen schwer. Im Indikationsgebiet PMBCL liegen Sicherheitsdaten von lediglich 8 Personen vor; die Daten sind entsprechend limitiert.

Vor dem Hintergrund des fehlenden validen Vergleichs und den Einschränkungen bei der Erhebung und Auswertung der Sicherheitsdaten ist eine abschließende Bewertung zur Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel bei Personen mit DLBCL (inklusive TFL) und PMBCL weiterhin nicht möglich.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Axicabtagen-Ciloleucel darf nur in qualifizierten Behandlungszentren angewandt werden.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Axicabtagen-Ciloleucl ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Personen 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-Ciloleucl basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ZUMA-1, einer prospektiven, offenen, multizentrischen einarmigen Phase-I/II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucl bei Personen mit Chemotherapie-refraktärem DLBCL (inklusive Subtyp TFL) und PMBCL untersucht.

Die vom pU vorgelegte indirekte Evidenz gegenüber der Kontrollstudie SCHOLAR-1 wurde aufgrund weiterhin bestehender Unsicherheit in Bezug auf die Vergleichbarkeit der Kohorten und die durchgeführten Adjustierungen lediglich ergänzend im Anhang dargestellt.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ZUMA-1 – Phase I und Kohorten 1 und 2 der Phase II

Studie ZUMA-1 Zusammenfassende Darstellung	Phase I DLBCL	Phase II			
		DLBCL	TFL	PMBCL	Total
Mortalität¹⁾	N = 8	N = 81	N = 21	N = 9	N = 111
<i>Gesamtüberleben</i> Todesfälle, n (%) KM-Median ²⁾ in Monaten [95%-KI]	5 (63) ³⁾ - ⁴⁾	53 (65) 15,7 [11,1; 36,2]	11 (52) 64,1 [10,5; n. e.]	3 (33) n. e. [2,9; n. e.]	67 (60) 17,4 [11,6; 49,5]
Sicherheit⁵⁾, n (%)	N = 7	N = 77	N = 16	N = 8	N = 101
UE CTCAE-Grad \geq 3 ⁶⁾	7 (100)	76 (99)	15 (94)	8 (100)	99 (98)
SUE ⁶⁾	5 (71)	42 (55)	9 (56)	4 (50)	55 (54)

¹⁾ Bezugspopulation ist das FAS, das alle eingeschlossenen Personen umfasst.

²⁾ Der Wert bezieht sich auf die mediane Dauer des Gesamtüberlebens. Bei Personen, die bis zum jeweiligen Datenschnitt nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.

³⁾ Angaben zum Datenschnitt vom 11.08.2018. Für Phase I konnten keine Daten zum Gesamtüberleben für den Datenschnitt vom 11.08.2021 identifiziert werden. Lediglich für die Sicherheitspopulation (n = 7) liegen Angaben vor, denen zufolge 5 Personen verstorben sind. In Verbindung mit den Angaben des Datenschnitts vom 11.08.2018 kann auf insgesamt 6 verstorbene Personen bis zum 11.08.2021 im FAS geschlossen werden.

⁴⁾ Ein KM-Schätzer für das Gesamtüberleben ist nicht berichtet für Phase I.

⁵⁾ Bezugspopulation ist die Sicherheitspopulation bestehend aus allen Personen, die jegliche Dosis von Axicabtagen-Ciloleucl erhalten haben.

⁶⁾ 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-Ciloleucl erfasst, anschließend wurden gezielte UE bis 24 Monate nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucl erfasst. Dazu gehörten „Neurologische Ereignisse“, „Hämatologische Ereignisse“, „Infektionen“, „Autoimmunerkrankungen“ und „Sekundäre Malignitäten“. Nach Monat 24 wurden ausschließlich behandlungsbezogene SUE erfasst.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. e.: nicht erreicht; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFL: Transformiertes folliculäres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-586.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Yescarta: European public assessment report EMEA/H/C/004480/0000 [online]. 22.06.2018. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 15.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Amendment 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: rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL); AWG B: rezidiviertes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 15.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2925/2019-05-02_Amendment-G-BA_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axicabtagen-Ciloleucel vom 2. Mai 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3771/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Wirkstoff Axicabtagen Ciloleucel, stenografisches Wortprotokoll [online]. Berlin (GER): G-BA; 11.03.2019. [Zugriff: 04.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-408/2019-03-11_Wortprotokoll_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 15.07.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/408/>.
7. **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: Axicabtagen-Ciloleucel; AWG A: rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL); AWG B: rezidiviertes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 15.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2741/2018-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Axicabtagen-Ciloleucel-D-406.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axicabtagen-Ciloleucel vom 2. Mai 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf.

9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel vom 2. Mai 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5874/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_ZD.pdf.
10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse; Rapid Report; Auftrag A21-37 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2022. [Zugriff: 04.08.2022]. (IQWiG-Berichte; Band 1339). URL: https://www.iqwig.de/download/a21-37_abd-bei-marktzugang-mehrerer-arzneimittel-einer-wirkstoffklasse_rapid-report_v1-0.pdf.
11. **Kite Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) [unveröffentlicht]. 13.05.2022.
12. **Kite Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 31.10.2018. [Zugriff: 15.07.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/408/#dossier>.
13. **Kite Pharma.** Long-term, non-interventional study of recipients of yescarta for treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma and follicular lymphoma (KT-EU-471-0117): clinical study protocol; version 2 [unveröffentlicht]. In: European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Registry. 01.07.2021.
14. **Kite Pharma.** Long-term, non-interventional study of recipients of yescarta for treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma and follicular lymphoma (KT-EU-471-0117): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. In: European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Registry. 06.11.2019.
15. **Kite Pharma.** Long-term, non-interventional study of recipients of yescarta for treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma and follicular lymphoma (KT-EU-471-0117): status report [unveröffentlicht]. In: European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Registry. 15.02.2022.
16. **Kite Pharma.** Outcomes in refractory aggressive b-cell non-hodgkin lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study: clinical study protocol [unveröffentlicht]. 07.12.2015.
17. **Kite Pharma.** Outcomes in refractory aggressive b-cell non-hodgkin lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study: statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 08.12.2016.
18. **Kite Pharma.** Outcomes in refractory aggressive b-cell non-hodgkin lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study: technical report [unveröffentlicht]. 17.03.2017.
19. **Kite Pharma.** Outcomes in refractory aggressive b-cell non-hodgkin lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study: technical report; addendum [unveröffentlicht]. 09.02.2018.

20. **Kite Pharma.** A phase 1/2 multicenter study evaluating the safety and efficacy of KTE-C19 in subjects with refractory aggressive non-hodgkin lymphoma (ZUMA-1): clinical study protocol; amendment 9.0 [unveröffentlicht]. 05.01.2022.
21. **Kite Pharma.** A phase 1/2 multicenter study evaluating the safety and efficacy of KTE-C19 in subjects with refractory aggressive non-hodgkin lymphoma (ZUMA-1): clinical study report [unveröffentlicht]. 28.07.2017.
22. **Kite Pharma.** A phase 1/2 multicenter study evaluating the safety and efficacy of KTE-C19 in subjects with refractory aggressive non-hodgkin lymphoma (ZUMA-1): clinical study report; 12month summary addendum [unveröffentlicht]. 09.02.2018.
23. **Kite Pharma.** A phase 1/2 multicenter study evaluating the safety and efficacy of KTE-C19 in subjects with refractory aggressive non-hodgkin lymphoma (ZUMA-1): clinical study report; 24month summary addendum [unveröffentlicht]. 02.11.2018.
24. **Kite Pharma.** A phase 1/2 multicenter study evaluating the safety and efficacy of KTE-C19 in subjects with refractory aggressive non-hodgkin lymphoma (ZUMA-1): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 08.07.2019.
25. **Kite Pharma.** Yescarta 0,4 – 2×10^8 Zellen Infusionsdispersion [online]. 01.2022. Berlin. [Zugriff: 15.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. **Kite Pharma.** Zusatzanalysen für die frühe Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1, SCHOLAR-1, indirekter Vergleich) [unveröffentlicht]. 2022.
27. **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.
28. **Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA.** Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87(2):146-171.
29. **RainCity Analytics.** Efficacy and safety of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies for large B-cell lymphoma in the real-world setting: a systematic literature review and meta-analysis; technical report. 2021.
30. **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-2390.

Anhang

Indirekter Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1

Der pU reicht für einen indirekten Vergleich zur Wirksamkeit mit der Studie ZUMA-1 die Studie SCHOLAR-1 ein, die gemäß EPAR eine zulassungsbegründende Studie ist. In der retrospektiven Multi-Kohortenstudie SCHOLAR-1 werden Daten aus 4 Studien zusammengefasst [18]. Es handelt sich bei dieser Art des Vergleichs um einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator. Voraussetzung für einen validen Vergleich auf Basis eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator ist neben einer ausreichenden Strukturgleichheit der Patientenspopulation die Kenntnis und Berücksichtigung aller relevanten Confounder und Effektmodifikatoren als Adjustierungsvariablen.

Der pU hat dabei Zugriff auf die individuellen Patientendaten von beiden Studien, wodurch theoretisch eine Adjustierung von Confoundern und Effektmodifikatoren möglich erscheint. Für eine valide Adjustierung sollten diese Variablen bzw. das Vorgehen zur Spezifikation dieser Variablen a priori im SAP spezifiziert sein.

Im Vergleich zum ersten Nutzenbewertungsverfahren hat der pU für den indirekten Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 zum einen eine andere Selektion der Vergleichspopulation der Studie SCHOLAR-1 vorgenommen (es werden Teilnehmende der Studie SCHOLAR-1 mit unbekanntem ECOG-PS in der Analyse nicht berücksichtigt) und zum anderen Beobachtungsdaten über einen Zeitraum von 60 Monaten präsentiert. Zudem wurden Personen aus Phase I von Studie ZUMA-1 nicht mehr berücksichtigt.

Studienbeschreibung

Bei SCHOLAR-1 handelt es sich um retrospektive, auf Ebene der Patientinnen und Patienten zusammengeführte Daten zur Untersuchung der Ansprechraten und des Gesamtüberlebens bei Personen mit refraktärem/rezidiertem DLBCL, PMBCL und TFL. SCHOLAR-1 enthält Daten aus 4 verschiedenen Studien bzw. Institutionen. Bei den Daten des MD Anderson Cancer Centers (MDACC) und des Specialized Program of Research Excellence (SPORE) der Mayo Clinic and University of Iowa (MC/IA) handelt es sich um retrospektive Beobachtungsstudien. Zusätzlich wurden zwei klinische Studien eingeschlossen: Die randomisierte Phase-III-Studie LY.12 des National Cancer Institute of Canada (NCIC) Cancer Trials Group (CTG) sowie die Phase-III-Studie CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) der French Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC). In die Studie SCHOLAR-1 wurden Personen mit DLBCL, PMBCL oder TFL eingeschlossen, welche refraktär auf die Erstlinientherapie oder eine spätere Therapielinie waren. Eine refraktäre Erkrankung lag dann vor, wenn eine der folgenden Definitionen erfüllt war: PD als bestes Ansprechen auf jegliche Chemotherapie-Linie, SD als bestes Ansprechen auf ≥ 4 Zyklen der Erstlinien-Therapie oder auf 2 Zyklen einer späteren Therapielinie oder Rezidiv innerhalb von ≤ 12 Monaten nach ASCT.

Zur vorliegenden Nutzenbewertung hat der pU das Studienprotokoll und den SAP von Studie SCHOLAR-1 sowie einen technischen Bericht („technical report“) inklusive Addendum eingereicht [16,17,18,19]. Die technischen Berichte beinhalten neben den Ergebnissen von SCHOLAR-1 auch die indirekten Vergleiche mit Studie ZUMA-1. Im Addendum des technischen Berichts wird auf drei verschiedene Supplements zum SAP hingewiesen, die zur Bewertung nicht vorlagen.

Statistische Methoden

Die statistischen Methoden zum indirekten Vergleich mit der Studie ZUMA-1 werden zum einen in den 3 Supplements zum SAP (liegen nicht vor) und zum anderen im technischen Report (liegt vor) spezifiziert. Als Endpunkte werden „Ansprechen“ (Ansprechrate und Ansprechrate bezogen auf CR) und „Mortalität“ (Gesamtüberleben) ausgewählt. Gemäß SAP war für den Endpunkt „Mortalität“ eine Analyse mit den Nachbeobachtungsdaten über 2 Jahre geplant. Zu den Erhebungszeitpunkten in den 4 Einzelstudien der Multikohorten-Studie SCHOLAR-1 war den Unterlagen des pU keine Informationen zu entnehmen.

Studienteilnehmende konnten im Studienverlauf mehrfach den Status der Refraktärität erreichen. Für die Analyse werden daher zwei Analysesets definiert. Das „First Refractory“ Set umfasst Personen, deren Refraktärität zum ersten Mal im Behandlungsverlauf bestimmt wurde. Das „Last Refractory“ Set umfasst Personen, deren Refraktärität zum letzten Zeitpunkt im Behandlungsablauf bestimmt wurde. Da zum letztgenannten Zeitpunkt weniger Personen eine Folgetherapie nach Feststellung der Refraktärität begonnen haben, ist die Analysepopulation im „Last Refractory“ Set kleiner als im „First Refractory“ Set.

Mit verschiedenen weiteren Analysesets (je nach Endpunkt und geplanter Analyse) waren einerseits Analysen mit wenigen selektierten Kovariaten geplant (Cox-Proportional-Hazards-Modell) und andererseits Analysen, bei denen mittels PSM auf den Einfluss von mehreren Kovariaten kontrolliert wird. Gemäß Addendum des technischen Reports wurden für die PSM-Analyse folgende Kovariaten berücksichtigt:

- Geschlecht (männlich, weiblich).
- Alter (zum Zeitpunkt der Festlegung des Status der Refraktärität).
- IPI-Score (0–1, 2, > 3).
- Krankheitsstadium (I–II, III–IV).
- Anzahl der vorangehenden Chemotherapien vor Festlegen des Status der Refraktärität (1, 2, 3, 4+).
- Rezidiv innerhalb von ≤ 12 Monaten nach ASCT (ja, nein).
- Primär refraktäre Erkrankung in der Historie (ja, nein).
- Refraktär nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden Therapielinien (ja, nein).
- Autologe oder allogene Stammzelltransplantation (SCT) zu jeglichem Zeitpunkt nach der Behandlung einer refraktären Erkrankung (ja, nein).

Die Kovariaten wurden in den beiden randomisierten kontrollierten Studien zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben und teilweise auch später im Studienverlauf (in Abhängigkeit des Studiendesigns). Bei den beiden retrospektiven Studien wurden die Kovariaten zum Zeitpunkt der Diagnostik erhoben und teilweise später im Studienverlauf (in Abhängigkeit der Datenverfügbarkeit). Daher ist bei der Darstellung der Baseline-Charakteristika der Erhebungszeitpunkt zu berücksichtigen, ob zum Studieneinschluss oder zeitlich am nächsten zum Zeitpunkt der Feststellung der Refraktärität. Für die geplanten Analysen wurden Daten zu Kovariaten nur berücksichtigt, wenn diese innerhalb von 3 Monaten zum Zeitpunkt der Feststellung der Refraktärität erhoben wurden.

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde im technischen Report zunächst eine Analyse mit um Stratifikationsfaktoren gewichtete Effektschätzer (Kaplan-Meier-Schätzer zu den Zeitpunkten 3, 6 und 12 Monate sowie medianes Gesamtüberleben bezogen auf den Anteil der Teilnehmenden in der Studie ZUMA-1, die in den jeweiligen Strata enthalten sind) mit zwei stratifizierenden Kovariaten (Typ der Refraktärität basierend auf dem „Last Refractory“ Set und jegliche SCT zu jeglichem Zeitpunkt nach der Feststellung einer refraktären Erkrankung) festgelegt. Zur Bestimmung des Hazard Ratios wurde ein Cox-Modell mit den beiden zuvor

genannten stratifizierenden Kovariaten berechnet. Für diese Auswertungen legt der pU Zusatzanalysen für das Nutzendossier für Daten zu Monat 24 und zu Monat 60 vor.

Die zusätzlich durchgeführte PSM-Analyse aus dem Addendum des technischen Berichts vom 09.02.2018 bezieht sich auf den Datenschnitt der Studie ZUMA-1 vom 11.08.2017, an dem alle Personen, die die Studienmedikation erhalten hatten, die Möglichkeit hatten, 12 Monate nachverfolgt zu werden. Aktualisierte Daten zu Monat 24 oder Monat 60 sowie Auswertungen im für die Nutzenbewertung relevanten FAS liegen nicht vor. In den PSM-Analysen wurden Auswertungen mit verschiedenen Analysesets vorgenommen. Im Analyseset „Survival 300“ wurden zehn Kovariaten (siehe Kovariaten oben plus Kovariate Krankheitstyp) berücksichtigt, während in das Analyseset „Survival 600“ 8 Kovariaten eingingen (dieselben wie bei „Survival 300“ außer IPI-Score und Krankheitsstadium).

Die Auswertungen im Nutzendossier beziehen sich ausschließlich auf das Cox-Proportional-Hazards-Modell. Die Analysen basieren auf Daten für den Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren (Datenschnitt 11.08.2018) und 5 Jahren (Datenschnitt 11.08.2021) im „Last Refractory“ Set. Aktualisierte Analysen basierend auf dem PSM wurden dagegen nicht präsentiert. Aus dem Gesamtpool (N = 861) aller Studienteilnehmenden von SCHOLAR-1 wurde in folgenden Schritten eine ITT- (N = 161) und eine FAS-Population (N = 162) selektiert:

- Kriterien bezüglich einer refraktären/rezidierten Erkrankung erfüllt und Nachweis, dass eine Salvage-Therapie für die refraktäre/rezidierte Erkrankung durchgeführt wurde (SCHOLAR-1-Evaluable-Analyseset, N = 593)
- Vorliegen des Überlebensstatus sowie das zugehörige Datum nach Erhalt der Salvage-Therapie für die refraktäre/rezidierte Erkrankung (Survival-Analyseset, N = 497).
- Dossier-Analyse-Population: Ausschluss von primär refraktären Personen sowie von Personen mit einem ECOG-PS > 1 sowie einem unbekanntem ECOG-PS aus dem Survival-Analyseset (ITT: N = 161, FAS: N = 162).

In diesen post hoc definierten Dossier-Analysenpopulationen wurde mit dem Ausschluss von Personen mit ECOG-PS > 1 und primär refraktärer Personen versucht eine weitere Angleichung der Analysepopulation an die Patientenpopulation der Studie ZUMA-1 vorzunehmen.

Hinsichtlich des Wirksamkeitsendpunkts zur Mortalität war das Gesamtüberleben definiert als die Zeit zwischen dem Behandlungsbeginn bei refraktärer Erkrankung und dem Tod oder dem letzten bekannten Überlebenszeitpunkt. Der pU weist zudem darauf hin, dass die eine Datenerhebung nach 2 Jahren in der Studie SCHOLAR-1 nur noch eingeschränkt stattfand (z. B. im Rahmen von Langzeit-Follow-up-Untersuchungen). In Protokoll und SAP wurde eine Nachbeobachtungszeit für die Analyse von 2 Jahren präspezifiziert.

Bewertung des indirekten Vergleichs

Die Berücksichtigung aller relevanten Confounder und Effektmodifikatoren als Adjustierungsvariablen ist notwendig bei der Durchführung eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkompator, um die notwendige Strukturgleichheit zu erreichen. Im vorliegenden indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1 wurden 9 Kovariaten definiert. Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, wie diese Kovariaten identifiziert wurden. Es wird daher nicht davon ausgegangen, dass einer systematischen Herangehensweise zur Identifikation der Confounder gefolgt wurde. Dementsprechend ist unklar, ob alle relevanten Confounder und Effektmodifikatoren abgebildet sind.

Hinsichtlich bekannter prognostischer Faktoren in dem vorliegenden Krankheitsbild wurde durch die klinischen Expertinnen und Experten in der mündlichen Anhörung aus dem Erstverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucl [5] deutlich, dass keine ausreichende Evidenz zur Bestimmung

relevanter Confounder und Effektmodifikatoren vorliegt. Basierend darauf ist unklar, inwiefern die vom pU berücksichtigten Kovariaten tatsächlich alle relevanten Confounder abbilden. Insgesamt erscheint daher die Validität eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkompator auf Basis dieser Evidenzlage unklar.

PSM-Analysen mit den 8 bzw. 10 berücksichtigten Kovariaten liegen ausschließlich für den Datenschnitt der Studie ZUMA-1 vom 11.08.2017 (12-Monatsdaten) für die MITT-Population vor. Es ist unklar, weshalb keine aktualisierten Auswertungen zu Monat 24 oder Monat 60 im FAS durchgeführt wurden. Im Vergleich zur Erstbewertung liegen für das PSM keine weiteren Daten vor.

Bei der im Dossier vorgelegten Analysestrategie (Kaplan-Meier-Schätzer und stratifiziertes Cox-Modell) wurden lediglich 2 Kovariaten berücksichtigt (Typ der Refraktärität basierend auf dem „Last Refractory“ Set und jegliche SCT zu jeglichem Zeitpunkt nach Feststellung einer refraktären Erkrankung). Zusätzlich wurde über den Ausschluss von primär refraktären Personen sowie Personen mit ECOG-PS 2–4 und „Status unbekannt“ aus SCHOLAR-1 der Versuch einer weiteren Angleichung der Patientenpopulationen unternommen. Insgesamt blieben jedoch wesentliche Kovariaten wie z. B. Alter, Geschlecht oder Krankheitsschwere und viele der in ZUMA-1 angewendeten Einschlusskriterien (z. B. adäquate Organfunktionen oder bestimmte Vor- oder Begleiterkrankungen wie Herzinfarkt oder Thrombosen) unberücksichtigt. Hinzu kommt, dass im Vergleich zur Erstbewertung weitere 247 Personen aufgrund eines unbekanntes ECOG-PS aus der Analysepopulation von SCHOLAR-1 fallen.

Neben der unklaren Selektion und mangelnden Berücksichtigung von potentiell relevanten Confoundern und Effektmodifikatoren ist anzumerken, dass trotz einer starken Patientenselektion bei SCHOLAR-1 Ungleichheiten zwischen den Analysepopulationen zu beobachten sind; z. B. bei Durchschnittsalter, Region der Datenerhebung, Anzahl vorangegangener Therapielinien und Lymphom-Entität. Weiterhin fehlen Informationen zu relevanten Charakteristika wie z. B. das Vorliegen einer großen Tumormasse („bulky disease“) oder einer extranodalen Erkrankung gänzlich. Damit ist fraglich, ob eine ausreichende Strukturgleichheit der Populationen in den Auswertungen vorliegt.

Die Effektschätzer für das Gesamtüberleben beim indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1 liegen bei einem Hazard Ratio von 0,33 (24-Monatsdaten) bzw. 0,37 (60-Monatsdaten) für das stratifizierte Cox-Modell (wie im Dossier dargestellt). Die Ergebnisdaten weisen auf keinen Effekt in einer Größenordnung hin, bei der im Sinne eines dramatischen Effekts mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Limitationen, die die Ablehnung des vorgelegten indirekten Vergleichs bedingen, ist bei den Ergebnissen auf folgende Auffälligkeiten und Einschränkungen hinzuweisen:

- Bei der Auswahl der Analysepopulation bei den vorliegenden Analysen hat sich der pU auf das „Last Refractory“ Set festgelegt und präsentiert zu diesem Analyseset Auswertungen. Im Gegensatz zum „First Refractory“ Set ist beim „Last Refractory“ Set die Stichprobengröße kleiner. Logischerweise sollte auch die Nachbeobachtungszeit und damit auch die potentielle Überlebenszeit kürzer sein. Zudem ist die Prognose beim „Last Refractory“ Set schlechter gegenüber dem „First Refractory“ Set. Basierend auf den vorliegenden Informationen (keine Informationen zu den Charakteristika des „First Refractory“ Sets für die vorliegenden Analysen), kann nicht abschließend geklärt werden, welches Analyseset für den indirekten Vergleich besser geeignet ist. Da allerdings eine ausreichende Strukturgleichheit zwischen den Populationen der Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1 (Status „Last

- Refractory“) nicht gegeben ist, ist davon auszugehen, dass diese auch zwischen den Populationen der Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1 (Status „First Refractory“) nicht gegeben ist.
- In der den Dossier-Analysen zugrundeliegenden Population von SCHOLAR-1 ist jeweils nur 1 Person mit TFL und PMBCL enthalten, 96 % der Analysepopulationen waren Personen mit DLBCL. Eine differenzierte Aussage zu den einzelnen Lymphom-Entitäten kann daher aus dem indirekten Vergleich nicht abgeleitet werden. Zudem wiesen Personen mit TFL und PMBCL in der Studie ZUMA-1 ein deutlich längeres medianes Gesamtüberleben auf verglichen mit Personen mit DLBCL.
 - Für die Charakterisierung des FAS von Studie ZUMA-1 für den indirekten Vergleich (N = 108) konnten keine Baseline-Charakteristika identifiziert werden. Aus diesem Grund werden in Tabelle 19 die Charakteristika des gesamten FAS (inklusive der 3 primär refraktären Personen) von ZUMA-1 (N = 111) berichtet.
 - Es liegen weder Informationen zur Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben noch zum Patientenfluss (z. B. mit Informationen zu der Person mit einem Abbruch der Studie inkl. Gründe) für die Studie SCHOLAR-1 vor.
 - Der Zeitraum, in dem die berücksichtigten Personen in Studie SCHOLAR-1 eingeschlossen wurden, ist nicht bekannt. Als Einschlusskriterium ist ausschließlich eine Diagnosestellung ab dem Jahr 2000 angegeben. Inwiefern sich medizinischer Fortschritt auf die Prognose der Patientinnen und Patienten und damit die Vergleichbarkeit der Populationen auswirkt, ist unklar.
 - Das Stratum des Cox-Proportional-Hazards-Modell „SCT zu jeglichem Zeitpunkt nach der Behandlung einer refraktären Erkrankung“ bezieht sich nicht auf ein Baseline-Charakteristikum der Studienpopulationen, sondern ereignet sich jeweils nach Studieneinschluss im Laufe der Nachbeobachtung und kann somit durch die erhaltene Studienmedikation beeinflusst worden sein.
 - Nach Angabe des pU in Modul 4 wurde das Gesamtüberleben ausgehend vom Zeitpunkt der SCT bei Personen im SCT-Stratum berechnet. Die Überlebenszeit vor Transplantation findet in den Auswertungen des Cox-Proportional-Hazards-Modell keine Berücksichtigung.
 - In die Analyse des Cox-Proportional-Hazard-Modells geht nicht die gesamte Studienpopulation ein. Da Strata mit weniger als 5 Personen in ZUMA-1 oder SCHOLAR-1 nicht berücksichtigt werden, geht das Stratum „Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT und SCT zu jeglichem Zeitpunkt nach der Behandlung einer refraktären Erkrankung“ nicht in die Auswertung ein (siehe Tabelle 21). Der Schätzer bezieht sich ausschließlich auf die Personen der weiteren Strata (ZUMA-1: N = 104 (96 %), SCHOLAR-1: N = 133 (82 %)).

Zusammenfassend ist der indirekte Vergleich aufgrund fehlender Informationen zur Identifikation und Selektion der Confounder und Effektmodifikatoren in Verbindung mit einer unzureichenden Adjustierung im Cox-Proportional-Hazards-Modell mit vielen Unsicherheiten behaftet. Relevante PSM-Analysen liegen nicht vor. Unterschiede in den vorliegenden Baseline-Charakteristika deuten auf eine strukturelle Ungleichheit der Vergleichskohorten hin. Insgesamt kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht auf die Validität des indirekten Vergleichs geschlossen werden. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben werden im Folgenden ergänzend dargestellt.

Ergänzende Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1

Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 18: Angaben zur Patientenselektion der Vergleichspopulation der Studie SCHOLAR-1 (Status: Last Refractory) für die Analyse des Gesamtüberlebens

Patientenselektion	ZUMA-1¹⁾	SCHOLAR-1
<i>Gesamtpopulation</i>		
Alle abstrahierten Teilnehmenden ²⁾	nicht zutreffend	861
SCHOLAR-1-Evaluable-Analyseset ³⁾	nicht zutreffend	593
FAS / Survival-FAS ⁴⁾	111	562
<i>Ausschluss der primär refraktären Personen</i>		
FAS / Survival-FAS ⁴⁾	108 ⁵⁾	451
<i>Ausschluss der Personen mit einem ECOG-PS > 1</i>		
FAS / Survival-FAS ⁴⁾	111	504 ⁶⁾
<i>Ausschluss der primär refraktären Personen mit einem ECOG-PS > 1</i>		
FAS / Survival-FAS ⁴⁾	108 ⁵⁾	409 ⁷⁾
<i>Ausschluss der primär refraktären Personen mit einem ECOG-PS > 1 und ECOG-PS nicht bewertet</i>		
FAS / Survival-FAS ⁴⁾	108 ⁵⁾	162

¹⁾ Für den indirekten Vergleich wurden in dem vom pU eingereichten Dossier für Studie ZUMA-1 nur Personen der Kohorten 1 und 2 berücksichtigt. Die Personen der Phase I wurden nicht berücksichtigt; im Erstverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucl wurden diese Personen noch berücksichtigt.

²⁾ Hier wurden alle Personen erfasst, für welche Daten von den teilnehmenden Institutionen an den pU übermittelt wurden.

³⁾ Es wurden alle Personen 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.

⁴⁾ Ausschließlich Personen mit einem Überlebensstatus nach Bestimmung der Refraktärität.

⁵⁾ 3 Personen der Studie ZUMA-1 waren primär refraktär gegenüber der Erstlinien-Therapie, wobei die Einstufung in primär refraktär bei einer Person erst in der 12-Monats-Analyse erfolgte.

⁶⁾ Der Wert von 504 ergibt sich aus Survival-FAS (N = 562) abzüglich Personen mit ECOG-PS 2–4 (N = 58). Die Stichprobengröße im Erstverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucl betrug hier 480; es ist unklar, warum die Werte abweichen.

⁷⁾ Der Wert von 409 ergibt sich aus Survival-FAS (N = 562) abzüglich primär refraktärer Personen (N = 111), refraktär nach 2. oder späterer Linie mit ECOG-PS 2–4 (N = 38) und Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT mit ECOG-PS 2-4 (N = 4). Die Stichprobengröße im Erstverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucl betrug hier 390; es ist unklar, warum die Werte abweichen.

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; FAS: Full Analysis Set; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Tabelle 19: Charakterisierung der Populationen der Studie ZUMA-1 (FAS) gegenüber der Analysepopulation der Studie SCHOLAR-1 (Status: Last Refractory; Survival-FAS)

Charakterisierung der Populationen	ZUMA-1 (N = 111)¹⁾	SCHOLAR-1 (N = 162)
<i>Alter (Jahre)</i> Median (min; max) < 65, n (%) ≥ 65, n (%)	58,0 (23; 76) 85 (77) 26 (23)	54,0 (19; 80) k. A. k. A.
<i>Geschlecht, n (%)</i> weiblich männlich	34 (31) 77 (69)	55 (34) 107 (66)
<i>ECOG-PS²⁾, n (%)</i> 0–1 2–4 nicht bewertet	111 (100) 0 0	162 (100) 0 0
<i>IPI²⁾, n (%)</i> 0–1 2 ≥ 3 nicht bewertet	26 (23) 34 (31) 51 (46) 0	55 (34) 54 (33,3) 49 (30,2) 4 (2,5)
<i>Krankheitsstadium²⁾, n (%)</i> I–II III–IV nicht bewertet	17 (15) 94 (85) 0	52 (32,1) 110 (67,9) 0
<i>Lymphom-Entität, n (%)</i> DLBCL TFL PMBCL Andere, nicht bewertet oder fehlend	81 (73) 21 (19) 9 (8) 0	156 (96,3) 1 (0,6) 1 (0,6) 4 (2,5)
<i>Region, n (%)</i> Europa / Israel Nordamerika	1 (1) 110 (99)	119 (73,5) 43 (26,5)
<i>Datenquelle, n (%)</i> Klinische Studie Retrospektive Datenbank	111 (100) 0	125 (77,2) 37 (23,8)
<i>Anzahl der vorangehenden Therapielinien (Chemotherapie und ASCT)³⁾, n (%)</i> 1 2 3 4 5 > 5	3 (3) 31 (28) 30 (27) 30 (27) 8 (7) 9 (8)	1 (0,6) k. A. ⁴⁾ k. A. ⁴⁾ k. A. ⁴⁾ k. A. ⁴⁾ k. A. ⁴⁾
<i>Anzahl der vorangehenden Chemotherapie-Linien</i> Median (min; max)	k. A.	3 (3; 9)
<i>Refraktäre Subgruppe, n (%)</i> Gegenüber Erstlinientherapie Refraktär nach 2. oder späterer Linie Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	3 (3) 86 (77) 22 (20)	0 122 (75,3) 40 (24,7)

Charakterisierung der Populationen	ZUMA-1 (N = 111) ¹⁾	SCHOLAR-1 (N = 162)
<i>Jemals primär refraktär, n (%)</i>		
Nein	k. A.	126 (77,8)
Ja		36 (22,2)
<i>Refraktär auf mindestens 2 aufeinanderfolgende Therapielinien, n (%)</i>		
Nein	k. A.	80 (49,4)
Ja		80 (50,6)
<i>Vorausgegangene ASCT, n (%)</i>		
Nein	85 (77)	k. A.
Ja	26 (23)	

¹⁾ Für die in den Ergebnissen berücksichtigte Population von N = 108 Personen in ZUMA-1 (Tabellen 20 und 21) liegen keine Daten zur Charakterisierung vor. Näherungsweise wurden die Daten des FAS herangezogen.

²⁾ Gemessen zu Baseline in Studie ZUMA-1 bzw. gemessen innerhalb von 3 Monaten nach Bestimmung des Status der Refraktärität in Studie SCHOLAR-1.

³⁾ Entweder vor Studie ZUMA-1 oder vor der und einschließlich der qualifizierenden Therapielinie für Studie SCHOLAR-1. Bezogen auf Studie ZUMA-1 ist unklar, ob ASCT in den Daten enthalten ist.

⁴⁾ Die Daten liegen für eine gröbere Kategorienbildung vor: 2–3 vorangehende Therapielinien: 156 (96,3 %); ≥ 4 vorangehende Therapielinien: 5 (3,1 %).

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; k. A.: keine Angabe; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom.

Der pU weist darauf hin, dass eine Datenerhebung nach 2 Jahren in der Studie SCHOLAR-1 nur noch eingeschränkt stattfand. A priori waren Analysen bis zu einem Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren geplant. Den Unterlagen des pU waren keine Angaben zu Erhebungszeitpunkten in den 4 Kohorten der Studie SCHOLAR-1 zu entnehmen. Auf Basis der vorliegenden Daten (Anzahl der Personen unter Risiko und den Zensierungen aus der Kaplan-Meier-Kurve, siehe Abbildung 5) kann dieser Einschätzung des pU nicht gefolgt werden und die Daten zu Monat 60 werden ergänzend dargestellt.

Tabelle 20: Ergebnisse zum Gesamtüberleben zwischen der Population der Studie ZUMA-1 (FAS¹⁾) gegenüber der Studie SCHOLAR-1 (Status: Last Refractory, Survival-FAS¹⁾) (Datenschnitt: 11.08.2021)

Ergebnisse zum Gesamtüberleben	ZUMA-1 ²⁾ (N = 108)	SCHOLAR-1 (N = 162) ³⁾⁴⁾	Standardisierte Differenz / Ratio ⁵⁾ [95%-KI]
Medianes Gesamtüberleben, in Monaten	16,7	4,3	12,4 [6,4; 40,6]
3-Monats-Überlebensrate	0,89	0,65	1,36 [1,21; 1,53]
6-Monats-Überlebensrate	0,77	0,38	2,03 [1,67; 2,56]
12-Monats-Überlebensrate	0,58	0,18	3,15 [2,32; 4,76]
18-Monats-Überlebensrate	0,49	0,17	2,93 [2,09; 4,60]
24-Monats-Überlebensrate	0,47	0,12	4,02 [2,65; 6,81]
36-Monats-Überlebensrate	0,44	0,12 ⁶⁾	3,70 [2,42; 6,34]
48-Monats-Überlebensrate	0,41	0,11 ⁶⁾	3,59 [2,33; 6,32]
60-Monats-Überlebensrate	0,41	0,11 ⁶⁾	3,59 [2,33; 6,32]

- ¹⁾ Analysepopulationen ohne primär refraktäre Personen und ohne Personen mit ECOG-PS > 1 bzw. ECOG-PS nicht bewertet.
- ²⁾ Für den indirekten Vergleich wurden in dem vom pU eingereichten Dossier für Studie ZUMA-1 nur Personen der Kohorten 1 und 2 berücksichtigt. Die Personen der Phase I wurden nicht berücksichtigt; im Erstverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel wurden diese Personen noch berücksichtigt.
- ³⁾ Für Studie SCHOLAR-1 wurden standardisierte Überlebensraten berechnet (Details zur Berechnung der Überlebensraten wurden in Supplement 1 des SAP dargestellt, das den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen war).
- ⁴⁾ Die Analysepopulation der Studie SCHOLAR-1 enthält fast ausschließlich Personen mit DLBCL. Nur jeweils eine Person mit TFL und PMBCL ist in der Analysepopulation eingeschlossen.
- ⁵⁾ Laut Angaben des pU sind die standardisierten Ratios nicht identisch mit den Hazard Ratios eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, aber in der Interpretation vergleichbar.
- ⁶⁾ Der pU weist darauf hin, dass die eine Datenerhebung nach 2 Jahren in der Studie SCHOLAR-1 nur noch eingeschränkt stattfand.

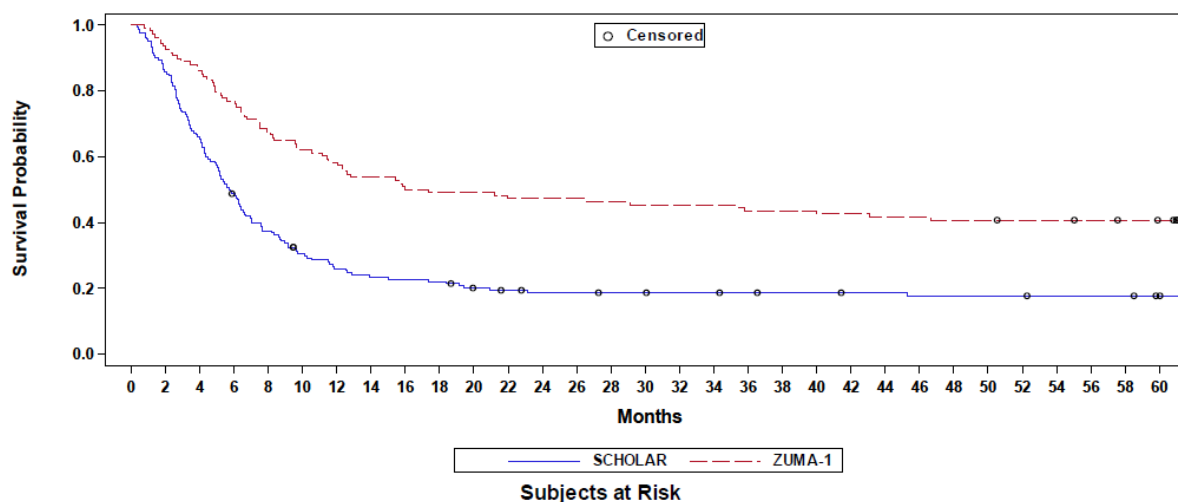
Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom.

Tabelle 21: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (stratifiziert nach Therapierefraktärität und SCT) zwischen der Population der Studie ZUMA-1 (FAS¹⁾) gegenüber der Studie SCHOLAR-1 (Status: Last Refractory, Survival-FAS¹) (Datenschnitt: 11.08.2021)

Ergebnisse zum Gesamtüberleben (stratifiziert nach Therapierefraktärität und SCT)	SCT²⁾	ZUMA-1 (N = 108) n (%)	SCHOLAR-1 (N = 162) n (%)	Hazard Ratio³⁾ [95%-KI]
Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien	Ja	11 (10)	41 (25)	1,35 [0,63; 2,90]
Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien	Nein	75 (69)	81 (50)	0,34 [0,23; 0,50]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	Ja	4 (4)	29 (18)	--
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	Nein	18 (17)	11 (7)	0,13 [0,04; 0,37]
Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell	--	104 (96)	133 (82)	0,37 [0,26; 0,52] p < 0,0001

- ¹⁾ Analysepopulationen ohne primär refraktäre Personen und ohne Personen mit ECOG-PS > 1 bzw. ECOG-PS nicht bewertet.
- ²⁾ SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität.
- ³⁾ Zum Zweck der Vergleichbarkeit wird das Gesamtüberleben von Studie ZUMA-1 ausgehend vom Zeitpunkt der SCT bei den Personen im SCT-Stratum berechnet und unterscheidet sich daher von dem in Studie ZUMA-1 berichteten Endpunkt. Strata mit weniger als 5 Personen in den Studien ZUMA-1 oder SCHOLAR-1 werden im stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; SCT: Stammzelltransplantation.



Page 1 of 1

SCHOLAR-1 5.8 (5.0-6.6)
ZUMA-1 16.7 (11.4-46.7)

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve (unstratifiziert) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“; Population der Studie ZUMA-1 gegenüber der Studie SCHOLAR-1 (Status: Last Refractory); FAS (Datenschnitt: 11.08.2021)

EBMT-Registerstudie (KT-EU-471-0117)

Eine im Rahmen der europäischen Zulassung von Axicabtagen-Ciloleucel erteilte Auflage war die Initiierung einer PASS-Registerstudie [2]. Die Studie KT-EU-471-0117 zur Bewertung des Sicherheitsprofils ist eine einarmige multizentrische Beobachtungsstudie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien [13]. Ziel ist die Erfassung von Langzeitdaten (15 Jahre Nachbeobachtungszeit) zu UE einschließlich des Risikos sekundärer Malignitäten sowie die Erhebung von bekannten und potentiellen Risiken (u. a. CRS, Neurotoxizitäten, Zytopenien, Infektionen, Hypogammaglobulinämie). Sekundäre Ziele umfassten auch Wirksamkeitsendpunkte wie „Gesamtüberleben“ und „Zeit bis zur nächsten Therapie nach Axicabtagen-Ciloleucel“. Die Datenerhebung erfolgt im Rahmen des EBMT-Registers. Die Studie hat gemäß Statusreport [15] am 23.05.2020 begonnen. Gemäß Protokoll war der Beginn der Datenerhebung für den 21.08.2020 vorgesehen [13]. Der Rekrutierungszeitraum beträgt 5 Jahre, sodass das Studienende bei einer Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren voraussichtlich 2040 erreicht wird. Der pU hat neben dem Studienprotokoll und dem SAP einen Statusreport zum Datenschnitt vom 07.12.2021 vorgelegt [13,14,15]. Zu diesem Zeitpunkt wurden 391 Personen in die Studie eingeschlossen. Für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse nach 100 Tagen lagen Daten von 341 Personen vor. Erhebungszeitpunkte sind entsprechend der lokalen Maßgaben der jeweiligen Studienzentren festgelegt, mindestens jedoch an Tag 100, Monat 6 und 12 nach Infusion und anschließend jährlich bis Jahr 15 nach Infusion.

Prinzipiell ist die Erhebung versorgungsnaher Daten für die Nutzenbewertung in Ergänzung klinischer Daten positiv zu beurteilen. In dem Register wurden keine Einschränkungen hinsichtlich Gesundheitsstatus (z. B. ECOG-PS) und Begleiterkrankungen vorgenommen. Die gegenwärtig vorliegenden Daten sind dennoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet und werden aus folgenden Gründen nicht berücksichtigt.

In das Register bzw. die vorliegende Datenauswertung werden ausschließlich Personen eingeschlossen, die Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben. Ein Analyseset aller Personen, die auf den Erhalt von Axicabtagen-Ciloleucel hin geprüft wurden bzw. einer Leukapherese oder konditionierenden Chemotherapie unterzogen wurden, liegt nicht vor. Als ein inhärenter Teil der Therapie mit einem CAR-T-Zellen-Produkt sollten diese bei den Analysen berücksichtigt werden (ITT-Prinzip). Dementsprechend können keine belastbaren Aussagen zu Wirksamkeitsendpunkten aus den Registerdaten abgeleitet werden. Hinzu kommt eine nicht standardisierte Erfassung der Krankheitsbeurteilung bzw. ist nicht spezifiziert, wie innerhalb der einzelnen Zentren vorgegangen wurde. Insgesamt wurden 1.173 Personen mit Behandlungsdaten auf einen Einschluss in die Registerstudie hin überprüft. Davon wiesen $n = 782$ ein „unvollständiges Formular“ auf und wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Weitere Ausführungen zu dieser großen Anzahl an offensichtlich behandelten, aber nicht berücksichtigten Personen, finden sich nicht. Unklar ist auch, was die Definition einer Unvollständigkeit begründet. Zudem liegen im Statusreport keine getrennten Auswertungen für die Indikationen PMBCL ($n = 26$; 6,6 %) und DLBCL ($n = 362$; 92,6 %) vor. Hinzu kommt die bislang relativ kurze Nachbeobachtungsdauer vieler Personen, wobei 34 % des Analysesets zu Tag 100 weniger als 6 Monate nachbeobachtet wurde. Zur Auswertung der Sicherheitsdaten ist eine Kodierung nach SOC und PT im Protokoll der Registerstudie vorgesehen. Eine Erhebung und Kodierung der Sicherheitsdaten nach diesen Standards in den teilnehmenden Studienzentren des Registers ist jedoch nachweislich nicht vorgesehen [10]. Im aktuellen Statusreport befindet sich ebenfalls keine entsprechende Auswertung. Lediglich eine Klassifikation mit CTCAE von bestimmten, mit Fokus auf im Erhebungsformular vordefinierten, UE erfolgt durch die teilnehmenden Zentren. Dadurch ist zum einen unklar, wie vollständig die UE-Erfassung erfolgt ist und zum anderen, ob die Datengrundlage ausreichend ist, um post hoc eine Klassifikation nach MedDRA vornehmen zu können. Eine valide Erfassung ist ausschließlich für die vorab definierten UE anzunehmen. Zuletzt handelt es sich bei dem vorliegenden Statusreport um eine Auswertung durch das EBMT-Register, da nach Angaben im Dokument keine ausreichende Anzahl von aktualisierten Teilnahmeerklärungen vorliegt, sodass pseudonymisierte Daten aus dem EBMT-Register mit dem pU geteilt werden können. Die Datenaufbereitung im Statusreport ist in Umfang und Detailtiefe limitiert.

Insgesamt können die Daten des EBMT-Registers mangels adäquater Datenaufbereitung und -transparenz nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Es liegen nur Daten für ein Drittel der potentiell Teilnehmenden vor (391 von 1.173), sodass ein deutlicher Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann.

Systematische Literaturrecherche

Neben der Registerstudie reicht der pU weitere Beobachtungsdaten aus der Versorgungspraxis in Form eines SLR ein [29]. Hierfür beauftragte der pU eine externe Firma mit der Durchführung einer systematischen Literaturrecherche und -auswertung, die am 29.11.2021 in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE mit OVID durchgeführt wurde. Ein Protokoll für das SLR liegt nicht vor. Ziel dieses SLR war es, Studien aus der Versorgungsrealität zu identifizieren, die Aussagen über die Wirksamkeit und Sicherheit von CAR-T-Zelltherapien bei rezidiviertem/refraktärem DLBCL ermöglichen sowie die Durchführung einer Meta-Analyse zur Quantifizierung der Wirksamkeit und Sicherheit. Eingeschlossen wurden prospektive und retrospektive Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien und longitudinale Studien ab dem Jahr 2017 mit mindestens 10 Personen. Neben Studien zu Axicabtagen-Ciloleucel wurden auch Studien mit den Interventionen Tisagenlecleucel und Lisocabtagen-Maraleucel eingeschlossen. Endpunkte waren u. a. ORR, CR, PR, Tod aufgrund von Progression, Gesamtüberleben, PFS, EFS, DOR für die Wirksamkeit und UE, SUE, CRS, Neurotoxizität, neurologische Ereignisse

und Infektionen für die Sicherheit. Insgesamt 141 Publikationen mit 66 Studien wurden identifiziert, wobei die Mehrzahl in den USA durchgeführt wurde und der Rest in Europa/Israel. In 36 Studien wurden Ergebnisse mit Axicabtagen-Ciloleucl berichtet.

Analog zu den Daten aus dem EBMT-Register wurden ausschließlich Personen berücksichtigt, die mit Axicabtagen-Ciloleucl infundiert wurden. Aussagen zu Wirksamkeitsendpunkten sind dahingehend limitiert, dass nicht-behandelte Personen, z. B. aufgrund von Todesfällen zwischen Leukapherese und Behandlung, nicht berücksichtigt werden (kein ITT-Prinzip). Die Kriterien zur Erfassung des Ansprechens sind in einer Vielzahl der eingeschlossenen Studien nicht dokumentiert. In den anderen Studien wurden hauptsächlich die Lugano-Kriterien sowie Untersuchungen mittels PET-CT angewendet und damit nicht die IWG-Kriterien der Studie ZUMA-1. Auch für die Erfassung der Sicherheit und UE sind vielfach keine Erhebungsstandards definiert. Nur in wenigen Studien kamen die Kriterien nach Lee et al. (2014) [27] zur Graduierung des CSR zum Einsatz. Insgesamt erscheint fraglich, wie umfassend und konsistent die Erfassung und Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit in den unterschiedlichen Studien erfolgt ist. Beim Endpunkt „Gesamtüberleben“ variiert das mediane Follow-up stark zwischen den eingeschlossenen Studien (6,6–25,1 Monate) und erscheint damit zumindest teilweise nicht ausreichend, um valide Aussagen zum Überleben ableiten zu können. Zu Monat 18 waren in allen für das Gesamtüberleben berücksichtigten Studien nur noch sehr wenige bis keine Personen mehr unter Risiko. Hinzu kommt, dass der Umgang mit fehlenden Daten nicht beschrieben ist.

Insgesamt werden die Ergebnisse des SLR aufgrund der kurzen Nachbeobachtungsdauer, dem Umgang mit fehlenden Daten sowie den spärlichen Angaben zur Erfassungssystematik und den erkennbar heterogenen Erhebungsmethoden zwischen den Studien nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

IWG-Kriterien 2007 nach Cheson et al. (2007) [1]

Kriterien für ein vollständiges Ansprechen (CR)

Verschwinden aller Krankheitserscheinungen

- FDG-avid (mehrspeichernd) oder PET-positiv vor Therapie (typischerweise bei DLBCL und TFL gegeben; auch bei PMBCL): Tumormasse jeder Größe ist zulässig, solange der PET-Befund negativ ist.
- Variabel FDG-avid (mehrspeichernd) oder PET-positiv; Regression zu normaler Größe.
- Läsionen in Milz und Leber sind verschwunden (normale Größe im CT oder nicht mehr fühlbar in der ärztlichen Untersuchung).
- Falls eine Infiltration des Knochenmarks bei Baseline vorlag, sollte diese in wiederholter Biopsie (Knochenmarkpunktion) verschwunden sein; wenn Morphologie intermediär, sollte die Immunhistochemie negativ sein.

Kriterien für ein partielles Ansprechen (PR):

- Mindestens 50 % Abnahme der Summe der Durchmesser (SPD; bezog sich auf den jeweils größten Längs- und Querdurchmesser) der bis zu 6 größten dominanten Knoten oder Tumormassen.
- Keine Größenzunahme von Knoten, Leber, Milz oder neuen Knoten nachweisbar.
- Sind mehrere Milz- und Leberknötchen vorhanden, müssen diese in der SPD um $\geq 50\%$ zurückgehen. Bei Einzelknoten muss eine Abnahme des größten Querdurchmessers um $> 50\%$ erfolgen.

- Knochenmark ist für die Bestimmung einer PR irrelevant. Wenn der Patient eine anhaltende Knochenmarkbeteiligung hat und anderweitig die Kriterien für CR erfüllt, wird der Patient als PR betrachtet.
- FDG-avid (mehrspeichernd) oder PET-positiv vor Therapie (typischerweise bei DLBCL und TFL gegeben; auch bei PMBCL): Eine oder mehrere PET-positive Läsionen an vorbekannten Lokalisationen.

Kriterien für eine stabile Erkrankung (SD):

Weder eine ausreichende Verringerung zur Klassifikation einer PR noch eine ausreichende Zunahme zur Klassifikation einer PD. PET sollte bei typischen FDG-aiden Lymphomen positiv sein.

Kriterien für eine Krankheitsprogression (PD):

- ≥ 50 % Zunahme in der SPD von mindestens zwei Lymphknoten vom Nadir; bei einem betroffenen Lymphknoten mindestens eine 50%ige Zunahme des Produkts der Durchmesser.
- Auftreten einer neuen Läsion von mehr als 1,5 cm, auch wenn andere Läsionen sich verkleinern.
- Vergrößerung der Milz- und Leberknötchen um mindestens 50 %.
- Mindestens 50%ige Vergrößerung des längsten Durchmessers eines einzelnen, zuvor identifizierten Knotens von mehr als 1 cm in seiner kurzen Achse.
- PET-Positivität bei typischen FDG-aiden Lymphomen, es sei denn, die Läsion ist zu klein, um mit PET nachgewiesen zu werden.

Objektive Ansprechrate

Der Endpunkt „Objektive Ansprechrate“, bewertet durch das Prüfpersonal, ist als primärer Endpunkt der Studie ZUMA-1 definiert. Darüber hinaus erfolgte zusätzlich eine Bewertung durch zentrale Begutachtung. Wie in Abschnitt 2.3.2 dargelegt, ist der Endpunkt nicht bewertungsrelevant, wird als primärer Endpunkt der Studie ZUMA-1 dennoch ergänzend dargestellt.

Krankheitsbild DLBCL (inklusive TFL)

Von den 81 Personen des DLBCL-FAS erreichten zum Datenschnitt vom 11.08.2018 79 % (95%-KI: [69; 87]) ein objektives Ansprechen bei einer Bewertung durch das Prüfpersonal und 67 % (95%-KI: [55; 77]) bei Bewertung durch zentrale Begutachtung.

Für das Krankheitsbild TFL lag zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse am 11.08.2018 die ORR im FAS bewertet durch das Prüfpersonal bei 76 % (95%-KI: [53; 92]) und bei Bewertung durch zentrale Begutachtung bei 67 % (95%-KI: [43; 85]) (siehe Tabelle 22).

Krankheitsbild PMBCL

Hinsichtlich der Personen mit PMBCL (Datenschnitt 11.08.2018) lag die ORR im FAS bewertet durch das Prüfpersonal bei 67 % (95%-KI: [30; 93]) und bei Bewertung durch zentrale Begutachtung bei 78 % (95%-KI: [40; 97]) (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Ergebnisse zur objektiven Ansprechrates in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse; FAS¹⁾ (Datenschnitt: 11.08.2018)

Studie ZUMA-1: Phase II Ergebnisse zur objektiven Ansprechrates	DLBCL (N = 81)¹⁾	TFL (N = 21)¹⁾	PMBCL (N = 9)¹⁾	Total (N = 111)¹⁾
ORR bewertet durch das Prüfpersonal				
Personen mit objektivem Ansprechen ²⁾ (CR oder PR), n (%)	64 (79)	16 (76)	6 (67)	86 (77)
Personen mit CR ²⁾	41 (51)	14 (67)	6 (67)	61 (55)
Personen mit PR ²⁾	23 (28)	2 (10)	0 (0)	25 (23)
ORR ²⁾ , in Prozent [95%-KI] ³⁾	79 [69; 87]	76 [53; 92]	67 [30; 93]	77 [69; 85]
ORR bewertet durch zentrale Begutachtung				
Personen mit objektivem Ansprechen ⁴⁾ (CR oder PR), n (%)	54 (67)	14 (67)	7 (78)	75 (68)
Personen mit CR ⁴⁾	39 (48)	10 (48)	6 (67)	55 (50)
Personen mit PR ⁴⁾	15 (19)	4 (19)	1 (11)	20 (18)
ORR ⁴⁾ , in Prozent [95%-KI] ³⁾	67 [55; 77]	67 [43; 85]	78 [40; 97]	68 [58; 76]

¹⁾ Die Stichprobengröße bezieht sich auf das FAS, die alle eingeschlossenen Personen umfasst. Eine Person galt als eingeschlossen, wenn sie die Einverständniserklärung unterzeichnet hat und die Leukapherese begonnen hatte.

²⁾ Bewertet durch das Prüfpersonal. Die Studie ZUMA-1 war eine multizentrische Studie.

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

⁴⁾ Bewertet durch zentrale Begutachtung. Die Studie ZUMA-1 war eine multizentrische Studie.

Abkürzungen: CR: vollständiges Ansprechen; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrates; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; PR: Partielles Ansprechen; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom.

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse im FAS

Tabelle 23: Zusammenfassung der UE in der Studie ZUMA-1 zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse; FAS (Datenschnitt: 11.08.2018)

Studie ZUMA-1 Zusammenfassung der UE	Phase I DLBCL (N = 8)	Phase II			
		DLBCL (N = 81)	TFL (N = 21)	PMBCL (N = 9)	Total (N = 111)
Personen mit mindestens einem ...	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
UE ¹⁾	k. A.	77 (95)	18 (86)	8 (89)	103 (93)
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ¹⁾	k. A.	76 (94)	17 (81)	8 (89)	101 (91)
SUE ¹⁾	k. A.	42 (52)	10 (48)	4 (44)	56 (50)

¹⁾ UE beziehen sich hier 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 dokumentiert. Den Unterlagen des pU ließen sich keine getrennten Angaben nach Studienabschnitten entnehmen.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis.