

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

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 4 A

*Rezidiertes oder refraktäres DLBCL und PMBCL
nach zwei oder mehr systemischen Therapien*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	21
4.2 Methodik.....	31
4.2.1 Fragestellung.....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	32
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	36
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	38
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	60
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	61
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	65
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	66
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	66
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	71
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	73

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	73
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	73
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	73
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	74
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	74
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	74
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	76
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	77
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	77
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	77
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	77
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	78
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	78
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	79
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	80
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	80
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	80
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	80
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	82
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	84
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	84
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	87
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	87
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	109
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	109
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen	110
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	137
4.3.2.3.3.3	Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen	150
4.3.2.3.3.4	Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen	154
4.3.2.3.3.5	Bestes Ansprechen – weitere Untersuchungen.....	168
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	171
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	192
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	222
4.3.2.4	Ergebnisse aus vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T	223
4.3.2.4.1	Charakteristika der vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T	223
4.3.2.4.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen	224
4.3.2.4.1.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	232
4.3.2.4.2	Ergebnisse der vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T... ..	232
4.3.2.4.2.1	Gesamtüberleben (OS)	233
4.3.2.4.2.2	Progressionsfreies Überleben (PFS).....	235

4.3.2.4.2.3	Objektive Ansprechrate (ORR/CRR)	237
4.3.2.4.2.4	Dauer des Ansprechens (DOR)	239
4.3.2.4.2.5	Unerwünschte Ereignisse (UE)	241
4.3.2.5	Ergebnisse aus anwendungsbegleitenden Datenerhebungen, Beobachtungs- und Registerstudien (RWD).....	244
4.3.2.5.1	Systematischer Literaturreview (SLR) und Meta-Analyse	245
4.3.2.5.1.1	Methodik des systematischen Literaturreview	245
4.3.2.5.1.2	Statistische Analysen	246
4.3.2.5.1.3	Resultierender Studienpool und Studienpopulation	248
4.3.2.5.1.4	Ergebnisse aus dem SLR und der Meta-Analyse	250
4.3.2.5.1.4.1	Objektive Ansprechrate (ORR)	250
4.3.2.5.1.4.2	Vollständiges Ansprechen (CR)	250
4.3.2.5.1.4.3	Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS) 251	
4.3.2.5.1.4.4	Neurotoxizität	254
4.3.2.5.1.4.5	CRS.....	255
4.3.2.5.1.4.6	Gegenüberstellung der RWD-Analyse mit den Ergebnissen der klinischen Studien	257
4.3.2.5.2	EBMT-Register	258
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	259
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	259
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	260
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	266
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	267
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	267
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	267
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	269
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	269
4.6	Referenzliste.....	270
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	276
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	279
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	281
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	285
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	308
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	324

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	22
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	23
Tabelle 4-3: Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit (ZUMA-1, vergleichende Analysen des Registers DESCAR-T, Meta-Analysen aus SLR)	29
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 4-5: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Tabelle 4-6: Subgruppen für die Endpunkte der Studie ZUMA-1	53
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	69
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	72

Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	72
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	74
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	74
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	75
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	75
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	76
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	78
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	78
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	78
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	79
Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen.....	85
Tabelle 4-35: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-1, mITT-Analyse-Set).....	90
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-1, Full-Analysis-Set).....	94
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-1, Full-Analysis-Set ohne re-therapierte Patienten, Phase 2)	97

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-1, Full-Analysis-Set ohne re-therapierte Patienten, Phase 1)	100
Tabelle 4-42: Delivery Time (Tage) für mITT-Analysis-Set.....	107
Tabelle 4-43: Delivery Time (Tage) für Full-Analysis-Set	108
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	110
Tabelle 4-45: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen.....	110
Tabelle 4-46: Ergebnisse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set).....	111
Tabelle 4-47: Sensitivitätsanalyse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set).....	115
Tabelle 4-48: Übersicht über die Todesfälle der mit Axi-Cel behandelten Patienten – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)	120
Tabelle 4-49: Übersicht über die Todesfälle der in die Studie eingeschlossenen Patienten – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)	121
Tabelle 4-50: Ergebnisse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set).....	121
Tabelle 4-51: Sensitivitätsanalyse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set).....	126
Tabelle 4-52: Übersicht über die Todesfälle der mit Axi-Cel behandelten Patienten – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)	131
Tabelle 4-53: Übersicht über die Todesfälle der in die Studie eingeschlossenen Patienten – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)	132
Tabelle 4-54: Ergänzende Analyse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – weitere Untersuchungen, Patienten ohne Re-Therapie mit Axi-Cel (Full-Analysis-Set, Phase 2).....	132
Tabelle 4-55: Ergänzende Analyse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – weitere Untersuchungen, Patienten ohne Re-Therapie mit Axi-Cel (Full-Analysis-Set, Phase 1).....	134
Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen.....	137
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)	138
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set).....	144
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Objektive Ansprechrate“ – weitere Untersuchungen.....	150
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrate“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set).....	151
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Zeit von der Axi-Cel-Infusion bis zum ersten objektiven Ansprechen“ – weitere Untersuchungen (Patienten mit einem ORR im mITT-Analysis-Set)	153

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrate“ – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)	153
Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen (Patienten im mITT-Analysis-Set mit ORR)	155
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen (Patienten im Full-Analysis-Set mit ORR)	161
Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Bestes Ansprechen“ – weitere Untersuchungen.....	168
Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Bestes Ansprechen“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)	169
Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Bestes Ansprechen“ – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)	170
Tabelle 4-69: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen.....	171
Tabelle 4-70: Übersicht über die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	174
Tabelle 4-71: Übersicht über die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)	175
Tabelle 4-72: Übersicht über die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	176
Tabelle 4-73: Übersicht über die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set).....	176
Tabelle 4-74: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 10\%$) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	177
Tabelle 4-75: Ergebnisse für häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	181
Tabelle 4-76: Ergebnisse für häufige SUE nach PT (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set).....	183
Tabelle 4-77: Ergebnisse zu CRS-Ereignissen (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	184
Tabelle 4-78: Ergebnisse zu neurologischen Ereignissen (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	185
Tabelle 4-79: Ergebnisse zu Zytopenien (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	187
Tabelle 4-80: Ergebnisse zu Infektionen (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	188
Tabelle 4-81: Ergebnisse für die Untersuchung auf Antikörper gegen FMC63 – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	190

Tabelle 4-82: Ergebnisse zu Herzerkrankungen (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	191
Tabelle 4-83 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ^a	193
Tabelle 4-84: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate der SUE (Safety-Analysis-Set)	215
Tabelle 4-85: Subgruppenanalyse für UE von speziellem Interesse (Safety-Analysis-Set) ..	216
Tabelle 4-86: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate der SUE (Full-Analysis-Set)	219
Tabelle 4-87: Subgruppenanalyse für UE von speziellem Interesse (Full-Analysis-Set)	220
Tabelle 4-88: Liste der eingeschlossenen Studien	222
Tabelle 4-89: Charakterisierung des Registers DESCAR-T und der darauf basierenden vergleichenden Analysen	224
Tabelle 4-90: Charakterisierung der Interventionen – vergleichende Analysen des Registers DESCAR-T	225
Tabelle 4-91: Charakterisierung der Studienpopulationen – vergleichende Analysen des Registers DESCAR-T	225
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – vergleichende Analysen des Registers DESCAR-T	232
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T	232
Tabelle 4-94: Operationalisierung von OS	233
Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für OS	233
Tabelle 4-96: Ergebnisse für OS aus den vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T	233
Tabelle 4-97: Operationalisierung von PFS	235
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für PFS	236
Tabelle 4-99: Ergebnisse für PFS aus den vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T	236
Tabelle 4-100: Operationalisierung von ORR/CRR	237
Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für ORR/CRR	238
Tabelle 4-102: Ergebnisse für ORR/CRR aus den vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T	238
Tabelle 4-103: Operationalisierung von DOR	239
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für DOR	239
Tabelle 4-105: Ergebnisse für DOR aus den vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T	240
Tabelle 4-106: Operationalisierung von UE	241
Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für UE	241
Tabelle 4-108: Ergebnisse für UE aus den vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T	241

Tabelle 4-109: Charakterisierung der Studienpopulationen – Auswertungen aus dem SLR.	249
Tabelle 4-110: Gegenüberstellung der RWD-Analyse mit den Ergebnissen der klinischen Studien ZUMA-1 und JULIET	257
Tabelle 4-111: Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit (ZUMA-1, vergleichende Analysen des Registers DESCAR-T, Meta-Analysen aus SLR)	265
Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	266
Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	308
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZUMA-1 (Kohorte 1 und 2).....	310
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T	316
Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T.....	325

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Abbildung 3: Studiendesign ZUMA-1	106
Abbildung 4: Studienverlauf ZUMA-1	107
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets	112
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	113
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	113
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	114
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	115
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets	117
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets	117
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets	118
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets CI: Confidence Interval; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)	118
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets	119
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets	123
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – DLBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	123
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	124
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	125

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	126
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse).....	128
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – DLBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse).....	128
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse).....	129
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse).....	129
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse).....	130
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – Full-Analysis-Set ohne Re-therapierte Patienten mit Axi-Cel, Phase 2	135
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – Full-Analysis-Set ohne Re-therapierte Patienten mit Axi-Cel, Phase 1	136
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets	140
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets	141
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	141
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	142
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	143
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	144
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets	146
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets	147
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets	147
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets	148
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets	149
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets	150

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets	157
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets	158
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	158
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Bewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	159
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	160
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	161
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets	164
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets	164
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets	165
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Bewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets	166
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets	167
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets	168
Abbildung 51: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; mITT) (Teil 1)	194
Abbildung 52: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; mITT) (Teil 2)	195
Abbildung 53: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; mITT) (Teil 3)	196
Abbildung 54: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; FAS) (Teil 1)	197
Abbildung 55: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; FAS) (Teil 2)	198
Abbildung 56: Subgruppenanalyse zu Progressionsfreies Überleben (mITT) (Teil 1)	199
Abbildung 57: Subgruppenanalyse zu Progressionsfreies Überleben (mITT) (Teil 2)	200
Abbildung 58: Subgruppenanalyse zu Progressionsfreies Überleben (FAS) (Teil 1)	201
Abbildung 59: Subgruppenanalyse zu Progressionsfreies Überleben (FAS) (Teil 2)	202
Abbildung 60: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (mITT) (Teil 1)	203
Abbildung 61: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (mITT) (Teil 2)	204

Abbildung 62: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (mITT) (Teil 3)	204
Abbildung 63: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (FAS) (Teil 1)	205
Abbildung 64: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (FAS) (Teil 2)	206
Abbildung 65: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (FAS) (Teil 3)	206
Abbildung 66: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (mITT) (Teil 1).....	207
Abbildung 67: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (mITT) (Teil 2).....	208
Abbildung 68: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (mITT) (Teil 3).....	208
Abbildung 69: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (FAS) (Teil 1).....	209
Abbildung 70: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (FAS) (Teil 2).....	210
Abbildung 71: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (FAS) (Teil 3).....	210
Abbildung 72: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (mITT) (Teil 1).....	211
Abbildung 73: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (mITT) (Teil 2).....	212
Abbildung 74: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (mITT) (Teil 3).....	212
Abbildung 75: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (FAS) (Teil 1).....	213
Abbildung 76: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (FAS) (Teil 2).....	214
Abbildung 77: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (FAS) (Teil 3).....	214
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für OS (ab Infusion)	234
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für OS (ab Bestellung).....	235
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für PFS.....	237
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für DOR.....	240
Abbildung 82: Meta-Analyse hinsichtlich adjustierter und nicht adjustierter OR für PFS basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST und UK Registry	250
Abbildung 83: Meta-Analyse hinsichtlich adjustierter und nicht adjustierter OR für CR basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST und UK Registry	251
Abbildung 84: Meta-Analyse hinsichtlich adjustierter HR für OS basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CAR T Cell Consortium, DESCAR-T und GELTAMO-GETH	252
Abbildung 85: Meta-Analyse hinsichtlich adjustierter und nicht adjustierter HR für OS basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CAR T Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST und UK Registry	252
Abbildung 86: Meta-Analyse hinsichtlich adjustierter HR für PFS basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH und GLA/DRST.....	253
Abbildung 87: Meta-Analyse hinsichtlich adjustierter und nicht adjustierter HR für PFS basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST und UK Registry.....	253

Abbildung 88: Meta-Analyse hinsichtlich OR für Neurotoxizität (alle Grade) basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH und GLA/DRST	254
Abbildung 89: Meta-Analyse hinsichtlich OR für Neurotoxizität Grad ≥ 3 basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST und UK Registry	255
Abbildung 90: Meta-Analyse hinsichtlich OR für CRS (alle Grade) basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH und GLA/DRST	256
Abbildung 91: Meta-Analyse hinsichtlich OR für CRS Grad ≥ 3 basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST und UK Registry	256
Abbildung 92: Flow-Chart der Patienten in der Studie ZUMA-1	316
Abbildung 93: Flow-Chart der Patienten in der vergleichenden Analyse zum Register DESCAR-T	323

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aaIPI	Altersadjustierter internationaler prognostischer Index (Age Adjusted International Prognostic Index)
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATMPs	Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products)
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel
BR	Bestes Ansprechen (Best Response)
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CD	Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation)
CI	Confidence Interval
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRP	C-reaktives Protein
CRR	Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DESCAR-T	Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DHAP	Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin und Cisplatin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation

Abkürzung	Bedeutung
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ESHAP	Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set)
FDA	Food and Drug Administration
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal Centre B-Cell Like
GDP	Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin/Carboplatin
GELTAMO/GETH	Grupo Español de Linfoma y Trasplante de Médula Ósea/Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular
GLA/DRST	German Lymphoma Alliance/Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
HGBCL	Hochgradiges B-Zell-Lymphom (High Grade B-Cell Lymphoma)
HGBL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life)
HSCB	Hematopoietic Stem Cell Boost
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome)
ICD	International Common Denomination
ICE	Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPD	Individuelle Patientendaten
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
i.v.	Intravenös

Abkürzung	Bedeutung
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LCI	Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval)
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LHR	Log-HR
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum
mITT	Modified Intention to Treat
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der mit Axi-Cel behandelten Patienten
n	Anzahl der Patienten mit Merkmal
n	Anzahl der zensierten Patienten
NA	Nicht verfügbar (Not Available)
n. b.	Nicht berechnet
NCI	National Cancer Institute
ND	Nicht erhoben (Not Done)
NE	Nicht auswertbar (Not Evaluable)
NE	Nicht abschätzbar (Not Estimable)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NOS	Newcastle-Ottawa-Skala (Bedeutung der Abkürzung ist dem Kontext zu entnehmen)
NOS	Nicht anderweitig klassifiziert (Not Otherwise Specified) (Bedeutung der Abkürzung ist dem Kontext zu entnehmen)
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
OR	Objektives Ansprechen/Dauer des Ansprechens (Objective Response/Ongoing Response)
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
ORS	Andauerndes Ansprechen (Ongoing Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)

Abkürzung	Bedeutung
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PCNSL	Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems (Primary Central Nervous System Lymphoma)
PD	Progrediente Erkrankung (Progressive Disease)
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Term nach MedDRA
Q1/Q3	Erstes/Drittes Quartil
R	Rituximab
r/r	Rezidiert/refraktär
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin [Doxorubicin, Adriamycin], Vincristin [Oncovin [®]] und Predniso[lo]n)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Ansprechrate (Response Rate)
RWD	Real World Data
SCT	Stem Cell Transplant
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematischer Literaturreview
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA)
SPD	Summe der Produkte der Durchmesser (Sum of Products of Diameters)
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFL	Transformiertes follikuläres Lymphom

Abkürzung	Bedeutung
T/HRLBCL	T-Zell/Histiozyten-reiches großes B-Zell-Lymphom (T-Cell/Histiocyte-Rich Large B-Cell Lymphoma)
Tisa-Cel	Tisagenlecleucel
tMZL	Transformiertes Marginalzonen-Lymphom (Transformed Marginal Zone Lymphoma)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UCI	Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)
ULN	Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit Normal)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.3.2.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers umfasst die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel (im Folgenden bezeichnet als Axi-Cel) bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT); einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes. Neben den Therapien mit kurativer Intention (Chimärer Antigen-Rezeptor [CAR]-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation) werden auch Therapien und Therapieregime mit palliativer Therapieintention als mögliche Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie benannt. Da die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patienten mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten eine Therapiestrategie in primär kurativer oder in primär palliativer Intention beschreibt, sind in der vorliegenden Therapiesituation entsprechend die weiteren kurativen Therapien als zVT zu betrachten. Das Vorliegen einer kurativen Therapiesituation bzw. die Indikationsstellung für die Behandlung mit CAR-T-Zellen wird entsprechend der Richtlinie zur Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL) im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz sichergestellt.

Datenquellen

Die für die Neubewertung von Axi-Cel vorgelegte Evidenz umfasst die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie ZUMA-1 nach 60 Monaten sowie die Ergebnisse einer vergleichenden Analyse des Registers DESCAR-T (Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells). Zusätzlich werden als ergänzende Evidenz die Ergebnisse eines systematischen Literaturreview (SLR) und einer darauf basierenden Meta-Analyse, sowie die Ergebnisse der europäischen Post-Authorisation Safety Study (PASS)-Registerstudie des European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) zusammenfassend dargestellt. Als Datenquellen dienen die entsprechenden Studienberichte, die Publikation zur vergleichenden Analyse des Registers DESCAR-T sowie der Bericht zum SLR und der Meta-Analyse.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und nach weiteren Untersuchungen erfolgt anhand der nachfolgend dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiertem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Erkrankungen • Gesunde Probanden • Unvorbehandelte Patienten und Patienten mit nur einer systemischen Vortherapie • Tierexperimentelle Studien
2	Intervention	Behandlung mit Axi-Cel gemäß Fachinformation	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Axi-Cel abweichend von der Fachinformation • Andere Interventionen
3	Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes	Keine Einschränkung
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann
5	Studientyp	RCT	Nicht RCT
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> • Vollpublikation • Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Review-Artikel • Case Reports • Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse • Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden^a
<p>a: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert wurden.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)</p>			

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiertem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Erkrankungen • Gesunde Probanden • Unvorbehandelte Patienten und Patienten mit nur einer systemischen Vortherapie • Tierexperimentelle Studien
2	Intervention	Behandlung mit Axi-Cel gemäß Fachinformation	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Axi-Cel abweichend von der Fachinformation • Andere Interventionen
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann
5	Studientyp	Interventionsstudien	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-interventionelle Studien (z. B. Beobachtungsstudien) • Retrospektive Studien
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> • Vollpublikation • Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Review-Artikel • Case Reports • Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse • Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden^a

a: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert wurden.

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Aufgrund des offenen einarmigen Studiendesigns der zulassungsbegründenden Studie ZUMA-1 zu Axi-Cel wird entsprechend der Dossiervorlage auf eine zusammenfassende

Bewertung der Verzerrungsaspekte verzichtet. Bei einarmigen Studien wird per se von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Für die vergleichende Analyse des Registers DESCAR-T, das als unabhängiges Register von der Lymphoma Study Association (LYSA) geführt wird und verpflichtend alle Patienten einschließt, die in Frankreich für eine CAR-T-Zelltherapie vorgesehen sind, erfolgt zunächst eine Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und anschließend getrennt für jeden Endpunkt. Als Grundlage dafür dienen die Fragestellungen und Kriterien in Anhang 4-F. Der Vergleich zwischen Axi-Cel und Tisagenlecleucel (Tisa-Cel) basierend auf dem Register DESCAR-T wird anhand Propensity-Score-Matching durchgeführt. Die betrachteten Patientenpopulationen sind sowohl vor als vor allem auch nach dem Matching hinreichend ähnlich. In dem Register wurden Daten zum Gesamtüberleben und zum Ansprechen, sowie zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse erhoben, weshalb für die vergleichende Analyse der beiden Behandlungsarme Ergebnisse aus den patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit herangezogen werden können. Diese Auswertung stellt aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers die bestverfügbare Evidenz zur Beschreibung des Zusatznutzens gegenüber der zVT dar, aus der sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ableiten lassen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Bei der Beschreibung des Zusatznutzens für Axi-Cel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Reihe von Aspekten zu berücksichtigen, die auf die Besonderheit des hier vorliegenden Therapieansatzes, der in der einmaligen Anwendung des Arzneimittels mit kurativer Intention besteht, die bereits 2018 erfolgte Zulassung als Orphan Drug, sowie einem seitdem stark veränderten Versorgungskontext zurückzuführen sind.

Mit dem Überschreiten der Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro innerhalb von 12 Kalendermonaten, ist der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V verpflichtet, Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfahrensordnung (VerfO), insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA festgelegten zVT, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zVT nachzuweisen. Als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA im Beratungsgespräch am 10. März 2023 (Vorgangsnummer 2022-B-341) eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes festgelegt. Neben den Therapien mit kurativer Intention (CAR-T-Zelltherapien und Stammzelltransplantation) werden auch Therapien und Therapieregime mit palliativer Therapieintention als mögliche Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie benannt. Da die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patienten mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten eine Therapiestrategie in primär kurativer oder in primär palliativer Intention beschreibt, sind in der vorliegenden Therapiesituation entsprechend die weiteren kurativen Therapien als zVT zu betrachten. Das

Vorliegen einer kurativen Therapiesituation bzw. die Indikationsstellung für die Behandlung mit CAR-T-Zellen wird entsprechend der Richtlinie zur Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL) im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz sichergestellt. Um das Ausmaß des Zusatznutzens von Axi-Cel gegenüber der zVT zu bewerten, sollten laut der Verfo des G-BA vorrangig direkt vergleichende randomisierte Studien herangezogen werden.

Da die Zulassung von Axi-Cel als Orphan Drug jedoch bereits 2018 auf Basis der einarmigen Studie ZUMA1 und der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1 (historische Kontrolle: retrospektive, internationale Multi-Kohorten-Studie) erfolgte, liegen keine direkt vergleichenden randomisierten Studien gegenüber der aktuellen zVT vor. Die Ergebnisse der Studie ZUMA-1 sowie der historische Vergleich dieser beiden Studien stellten zum damaligen Zeitpunkt und auch für die beiden bisherigen Nutzenbewertungen von Axi-Cel die bestverfügbare Evidenz dar, die auch für den Nachweis des Zusatznutzens im Rahmen der initialen Nutzenbewertung von Axi-Cel sowie der Neubewertung nach Fristablauf 2022 herangezogen wurde. In der Studie SCHOLAR-1 wird die zVT aufgrund des stark veränderten Versorgungskontextes jedoch nicht mehr adäquat abgebildet. Für die Beschreibung des Zusatznutzens wird daher neben der Studie ZUMA-1 auch eine Auswertung des DESCAR-T-Registers (in Frankreich verpflichtendes CAR-T-Register) herangezogen, die eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT Tisa-Cel ermöglicht. Da das Register alle in Frankreich mit CAR-T-Zelltherapien behandelten Patienten einschließt, stellt es durch die versorgungsnahe Datenerhebung die derzeit bestmögliche vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung dar. Ein Vergleich zwischen Axi-Cel und Tisa-Cel auf Basis der jeweiligen Zulassungsstudien ist aufgrund des stark unterschiedlichen Studiendesigns nicht möglich. Als unterstützende Evidenz werden darüber hinaus weitere Ergebnisse aus der Versorgungsrealität (Real World Data, RWD) dargestellt.

Ergebnisse aus der Zulassungsstudie ZUMA-1

Bezüglich der Wirksamkeit von Axi-Cel bestätigen die bereits mit der Wiedereinreichung des Dossiers vorgelegten Daten zum 60-Monate-Follow-up der Studie ZUMA-1 (Datenschnitt vom 11. August 2021) die langfristigen Effekte und ermöglichen die Beurteilung hinsichtlich einer potenziellen Heilung der Patienten. Die Überlebensrate in der Studie ZUMA-1 lag nach 60 Monaten bei 42,6%. Somit war fast die Hälfte der Patienten auch 5 Jahre nach der Behandlung mit Axi-Cel noch am Leben (42,6% [32,8; 51,9]). Bei einem großen Teil der Patienten kann somit von einer Heilung ausgegangen werden. Von den 101 behandelten Patienten hatten 31 Patienten (31%) ein anhaltendes objektives Ansprechen und 30 Patienten (30%) hatten ein anhaltendes vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR). Die mediane Dauer des CR betrug 62,2 Monate.

Zu den charakteristischen Nebenwirkungen gehören insbesondere das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) sowie neurologische Ereignisse. Bei 10,9% der Patienten (11 Patienten) trat in der Studie ZUMA-1 ein CRS-Ereignis mit einem Schweregrad von

CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Alle mit dem CRS verbundenen Ereignisse klangen ab, mit Ausnahme von zwei unerwünschten Ereignissen (UE) des CTCAE-Grads 5. In der Regel sind die CRS-Ereignisse somit reversibel, was sich auch unter Bezugnahme auf die Ergebnisse der Studie ZUMA-7, zur Anwendung von Axi-Cel in der Zweitlinie, bestätigt. In den Studien ZUMA-1 und ZUMA-7 trat bei insgesamt 8% der Patienten ein CRS-Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 auf, 99% der Patienten erholten sich von diesem CRS. Die 2 Zytopenien vom CTCAE-Grad 3 (Anämie und Neutropenie), die in der 2-Jahres-Analyse berichtet wurden, waren ebenfalls reversibel. Bislang wurden in der Studie ZUMA-1 keine sekundären Malignome im Zusammenhang mit Axi-Cel gemeldet. Aus den Daten zum 60-Monate-Follow-up ergeben sich somit keine neuen Sicherheitssignale und nach dem 24-Monate-Follow-up wurden keine neuen schwerwiegenden UE im Zusammenhang mit Axi-Cel gemeldet.

Durch die Anforderungen der qualitätsgesicherten Anwendung kann gewährleistet werden, dass Axi-Cel nur in Kliniken angewendet wird, die für ein entsprechendes Monitoring und Nebenwirkungsmanagement ausgerüstet sind. Die Fachinformation von Axi-Cel enthält zudem relevante Informationen über die Einstufung der häufig auftretenden Ereignisse und einen Behandlungsleitfaden. Seit Beginn der Studie ZUMA-1 wurden wesentliche Fortschritte beim Management der unerwünschten Ereignisse erzielt.

Ergebnisse aus den vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T

Daten aus der Versorgungspraxis, die seit der Zulassung von Axi-Cel im Jahr 2018 in großem Umfang erhoben werden, bestätigen die Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Axi-Cel. Belastbare vergleichende Evidenz zur Bewertung der Wirksamkeit der CAR-T-Zell-Therapien in der Versorgungsrealität wird durch das in Frankreich verpflichtende CAR-T-Register DESCAR-T generiert. Die im vorliegenden Dossier dargestellte Auswertung untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel bei Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapielinien auf Basis eines IPD (individuelle Patientendaten) basierten Propensity-Score-Matchings. Die Ergebnisse der Analyse umfassen insgesamt 418 Patienten (Axi-Cel n=209; Tisa-Cel n=209).

In der primären Analyse des Gesamtüberlebens verstarben bis zum vorliegenden Datenschnitt 28,2% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 37,8% der Patienten im Tisa-Cel-Arm (die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 11,7 Monate). Das mediane Gesamtüberleben wurde im Axi-Cel-Arm nicht erreicht, im Tisa-Cel-Arm betrug es 11,2 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,63 [0,45; 0,88]; p=0,0072). Das Risiko zu versterben war damit unter der Behandlung mit Axi-Cel um 37% geringer als unter der Behandlung mit Tisa-Cel. Für das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 0,61 [0,46; 0,79]; p=0,0003). Das Risiko eines PFS-Ereignisses war unter der Behandlung mit Axi-Cel um 39% geringer als unter der Behandlung mit Tisa-Cel. Ein CR hatten 60,3% der Patienten

im Axi-Cel-Arm und 42,1% der Patienten im Tisa-Cel-Arm. Auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel ($p < 0,001$).

Bei den charakteristischen Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapien CRS sowie neurologische Ereignisse zeigen sich in der vergleichenden Analyse des DESCAR-T-Registers Nachteile zuungunsten von Axi-Cel. CRS der Grade 1-2 traten bei 169 Patienten (80,9%) im Axi-Cel-Arm und 139 Patienten (66,5%) im Tisa-Cel-Arm auf ($p < 0,001$). Für CRS Grad ≥ 3 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (11 Patienten (5,3%) im Axi-Cel-Arm vs. 19 Patienten (9,1%) im Tisa-Cel-Arm). Bei ICANS (Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom) der Grade 1-2 (34,9% im Axi-Cel-Arm vs. 19,1% im Tisa-Cel-Arm) sowie ICANS Grad ≥ 3 (13,9% im Axi-Cel-Arm vs. 2,9% im Tisa-Cel-Arm) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel (jeweils $p < 0,001$). Bei den UE Zytopenien, Neutropenien, Anämien und Thrombozytopenien zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Axi-Cel.

Ergebnisse aus dem SLR und der Meta-Analyse

Bei Betrachtung weiterer Analysen aus der Versorgungspraxis zeigen sich vergleichbare Ergebnisse. Die im vorliegenden Dossier dargestellte Meta-Analyse auf Basis eines SLR umfasst für die Analyse zum Gesamtüberleben in der primären Analyse mit adjustierten HR drei Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, Grupo Español de Linfoma y Trasplante de Médula Ósea/Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GELTAMO-GETH)) mit insgesamt 1.173 Patienten und in der Analyse mit sowohl adjustierten als auch nicht adjustierten HR fünf Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, German Lymphoma Alliance/Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (GLA/DRST), UK-Registry) mit insgesamt 1.829 Patienten. In beiden Analysen zeigt sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (HR [95%-KI]: 0,60 [0,47;0,77] bzw. HR [95%-KI]: 0,71 [0,58;0,87]).

Für die Meta-Analysen des vollständigen Ansprechens (Complete Response, CR) wurden fünf Auswertungen (Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK-Registry) mit insgesamt 3.279 Patienten in der Analyse verwendet. Bis auf die DESCAR-T basierten alle Analysen auf nicht adjustierten Odds Ratio (OR). Es zeigt sich für CR ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (OR [95%-KI]: 1,70 [1,46;1,96]).

Für die Meta-Analysen der Neurotoxizitäten (alle Grade) mit insgesamt 3.003 Patienten und die Meta-Analysen für Neurotoxizität Grad ≥ 3 zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (HR [95%-KI]: 3,85 [2,90;5,12] bzw. (HR [95%-KI]: 3,95 [3,05;5,11]). Für die Meta-Analysen für CRS (alle Grade) mit insgesamt 3.003 Patienten zeigt ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (HR [95%-KI]:

2,90 [1,92;4,37]). Zu beachten ist hierbei, dass das vorliegende Modell ein erhöhtes Heterogenitätsniveau aufwies (I^2 : 78%). Für die Meta-Analysen für CRS Grad ≥ 3 mit insgesamt 3.344 Patienten zeigt sich für CRS Grad ≥ 3 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Axi-Cel und Tisa-Cel (HR [95%-KI]: 0,94 [0,72;1,22]).

Die im vorliegenden Dossier dargestellte Meta-Analyse auf Basis eines SLR mit Daten für über 3.000 Patienten deuten zudem auf ein verbessertes Management der UE hin. Demnach stellen CRS und neurologische Ereignisse in der Versorgungspraxis ebenfalls potenzielle Risiken in der Anwendung von Axi-Cel dar, insbesondere das Auftreten dieser Ereignisse in schwereren Graden (Grad 3 oder höher) wird jedoch seltener beobachtet als in der Zulassungsstudie ZUMA-1.

Enthalten in der Meta-Analyse auf Basis des SLR ist auch eine Auswertung des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) und der German Lymphoma Alliance (GLA), die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von CAR-T-Zellen explizit für den deutschen Versorgungskontext beinhaltet. Die Publikation von Bethge et al. (2022) berichtet die Ergebnisse für insgesamt 356 Patienten, die mit Axi-Cel (173 Patienten) oder Tisa-Cel (183 Patienten) an 21 deutschen Zentren zwischen November 2018 und April 2021 behandelt wurden. Für Axi-Cel bestätigte sich dabei das in der Studie ZUMA-1 beobachtete Sicherheitsprofil. Bei 81% der Patienten trat ein CRS auf. Ein CRS Grad ≥ 3 wurde bei 10% der Patienten beobachtet. Neurologische Ereignisse (ICANS) wurden für 44% der Patienten berichtet. ICANS vom Grad ≥ 3 traten bei 16% der Patienten auf. Die Ergebnisse der Auswertung deuten ebenfalls auf unterschiedliche Sicherheits-/Wirksamkeitsprofile der beiden CAR-T-Zelltherapien hin.

Zusammenfassung der Beschreibung des Zusatznutzens

Die Ergebnisse der Studie ZUMA-1 mit einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren stellen die Daten mit dem längsten Follow-Up für ein langfristiges Überleben der Patienten dar. Fast die Hälfte der Patienten war auch 5 Jahre nach der Behandlung mit Axi-Cel noch am Leben (42,6% [32,8; 51,9]). Bei einem großen Teil der Patienten kann somit von einer Heilung ausgegangen werden. Von den 101 behandelten Patienten hatten 31 Patienten (31%) ein anhaltendes objektives Ansprechen und 30 Patienten (30%) hatten ein anhaltendes CR. Die mediane Dauer des CR betrug 62,2 Monate. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben stellen insbesondere im Vergleich zur Prognose für diese Patientenpopulation vor der Verfügbarkeit der CAR-T-Zellen, in der das mediane Gesamtüberleben bei weniger als 6 Monaten lag, eine dramatische Verbesserung für die Patienten dar.

Umfangreiche Daten aus der Versorgungspraxis bestätigen die in der Studie ZUMA-1 beobachteten Effekte. Eine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel im Vergleich zur zVT; die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers die kurativen Therapieoptionen mit CAR-T-Zelltherapien oder Stammzelltransplantationen umfasst, ermöglichen indes die Ergebnisse aus dem in Frankreich verpflichtenden und unabhängigen DESCAR-T-Register. Da die Anwendung von CAR-T-Zellen in Frankreich an den Einschluss

in das Register gebunden ist, sind mögliche Verzerrungen aufgrund der Selektion der Patienten minimiert. In der vergleichenden Analyse des DESCAR-T-Registers werden darüber hinaus die Behandlungsarme Axi-Cel und Tisa-Cel mittels Propensity-Score-Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen balanciert. Diese Auswertung stellt im Sinne einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung die bestverfügbare Evidenz zur Beschreibung des Zusatznutzens gegenüber der zVT dar, aus der sich ein Anhaltspunkt bei der Bewertung des Zusatznutzens ableiten lässt.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit (ZUMA-1, vergleichende Analysen des Registers DESCAR-T, Meta-Analysen aus SLR)

Endpunkt	ZUMA-1 ^a	DESCAR-T			Meta-Analyse aus SLR
		Axi-Cel	Tisa-Cel	Vergleich	
	n/N (%) Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%) Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%) Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]
OS	59/101 (58,4) 25,8 [12,8; NE]	59/209 (28,2) NR [14,7; NE]	79/209 (37,8) 11,2 [8; 20,1]	0,63 [0,45; 0,88] 0,0072	0,60 ^b [0,47;0,77] 0,71 ^c [0,58;0,87]
PFS	61/101 (60,4) 5,9 [3,3; 15,0]	90/209 (43,1) 8,2 [4,4; NE]	116/209 (55,5) 3,1 [2,8; 4,1]	0,61 [0,46; 0,79] 0,0003	0,67 ^d [0,57; 0,78] 0,66 ^e [0,57; 0,77]
	n/N (%)	Ansprechrate [95%-KI]	Ansprechrate [95%-KI]	p-Wert	OR [95%-KI]
CR	59 (58,4)	60,3 [53,3; 67,0]	42,1 [35,3; 49,1]	<0,001	1,70 ^f [1,46; 1,96]

Cut-off-Datum: ZUMA-1: 11. August 2021 (OS), 11. August 2018 (PFS, CR), DESCAR-T: 18. Oktober 2021, SLR: Systematische Suche vom 20. Juli 2022 und Bericht vom 4. Oktober 2022

a: mITT

b: Analyse zu OS in der primären Analyse mit adjustierten HR aus drei Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH) mit insgesamt 1.173 Patienten

c: Analyse zu OS mit sowohl adjustierten als auch nicht adjustierten HR aus fünf Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK-Registry) mit insgesamt 1.829 Patienten

d: Analyse zu PFS mit adjustierten HR aus vier Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST) mit insgesamt 1.529 Patienten

e: Analyse zu PFS mit sowohl adjustierten als auch nicht adjustierten HR aus fünf Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK Registry) mit insgesamt 1.829 Patienten

f: Analyse zu CR aus fünf Auswertungen (Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK-Registry) mit insgesamt 3.279 Patienten

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; mITT: Modified Intention to Treat; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OR: Odds Ratio; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SLR: Systematischer Literaturreview; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der vergleichenden Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; p=0,0072). Das Risiko zu versterben war damit unter der Behandlung mit Axi-Cel um 37% geringer als

unter Tisa-Cel. Im Vergleich zu Tisa-Cel gibt es keinen Unterschied beim Auftreten von CRS-Ereignissen Grad ≥ 3 , jedoch eine höhere Rate an neurologischen Ereignissen Grad ≥ 3 . Die unerwünschten Ereignisse sind in der Regel reversibel. Insgesamt zeigt sich eine höhere Wirksamkeit von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel.

Diese Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit sind auch in der dargestellten Meta-Analyse weiterer RWD-Analysen mit Daten von über 3.000 Patienten in einer vergleichbaren Größenordnung hinsichtlich der Effektschätzer und dem Auftreten von UE zu beobachten. Die Daten aus der Versorgungspraxis zeigen auch, dass aufgrund umfangreicher Maßnahmen zur Qualitätssicherung, sowie der zunehmenden Erfahrung in den behandelnden Kliniken bei der Therapie mit Axi-Cel, die Rate der unerwünschten Ereignisse im Vergleich zur Studie ZUMA-1 zurückgegangen ist. Die zu beobachtenden unerwünschten Ereignisse sind in der Regel reversibel.

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz für die Behandlung erwachsener Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Axi-Cel gegenüber einer zVT mit kurativer Intention ableiten.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers umfasst die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Axi-Cel bei erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT; einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes (zu der im Schreiben vom 01. Juni 2023 kommunizierten Änderung der zVT siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.2) [1, 2]. Neben den Therapien mit kurativer Intention (CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation) werden auch Therapien und Therapieregime mit palliativer Therapieintention als mögliche Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie benannt. Da die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patienten mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten eine Therapiestrategie in primär kurativer oder in primär palliativer Intention beschreibt [3], sind in der vorliegenden Therapiesituation entsprechend die weiteren kurativen Therapien als zVT zu betrachten. Das Vorliegen einer kurativen Therapiesituation bzw. die Indikationsstellung für die Behandlung mit CAR-T-Zellen wird entsprechend der Richtlinie zur

Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL) im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz sichergestellt [4].

Um das Ausmaß des Zusatznutzens von Axi-Cel gegenüber der zVT zu bewerten, sollten laut Verfo vorrangig direkt vergleichende randomisierte Studien herangezogen werden [5]. Da die Zulassung von Axi-Cel als Orphan Drug jedoch bereits 2018 auf Basis der einarmigen Studie ZUMA-1 und der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1 (historische Kontrolle: retrospektive, internationale Multi-Kohorten-Studie) erfolgte, liegen keine direkt vergleichenden randomisierten Studien gegenüber der aktuellen zVT vor. Die Ergebnisse der Studie ZUMA-1 sowie der historische Vergleich dieser beiden Studien stellen zum damaligen Zeitpunkt und auch für die beiden bisherigen Nutzenbewertungen von Axi-Cel die bestverfügbare Evidenz dar, die auch für den Nachweis des Zusatznutzens im Rahmen der initialen Nutzenbewertung von Axi-Cel sowie der Neubewertung nach Fristablauf 2022 herangezogen wurde. In der Studie SCHOLAR-1 wird die zVT aufgrund des stark veränderten Versorgungskontextes jedoch nicht mehr adäquat abgebildet, weshalb auf die erneute Darstellung dieses indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier verzichtet wird.

Seit der Zulassung von Axi-Cel wird dessen Sicherheit und Wirksamkeit im Rahmen von zahlreichen Register- und Beobachtungsstudien erfasst, weshalb umfangreiche Evidenz aus der Versorgungspraxis vorliegt. Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung werden daher neben der Studie ZUMA-1 auch Registerstudien herangezogen, die eine vergleichende Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT ermöglichen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Aus der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung ergeben sich die nachfolgend dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien, die getrennt für die Suche nach RCT und für die Suche nach weiteren Untersuchungen angegeben werden:

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Erkrankungen • Gesunde Probanden • Unvorbehandelte Patienten und Patienten mit nur einer systemischen Vortherapie • Tierexperimentelle Studien
2	Intervention	Behandlung mit Axi-Cel gemäß Fachinformation	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Axi-Cel abweichend von der Fachinformation • Andere Interventionen
3	Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes	Keine Einschränkung
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann
5	Studientyp	RCT	Nicht RCT
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> • Vollpublikation • Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Review-Artikel • Case Reports • Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse • Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden^a

a: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert wurden.

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiertem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Erkrankungen • Gesunde Probanden • Unvorbehandelte Patienten und Patienten mit nur einer systemischen Vortherapie • Tierexperimentelle Studien
2	Intervention	Behandlung mit Axi-Cel gemäß Fachinformation	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Axi-Cel abweichend von der Fachinformation • Andere Interventionen
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann
5	Studientyp	Interventionsstudien	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-interventionelle Studien (z. B. Beobachtungsstudien) • Retrospektive Studien
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> • Vollpublikation • Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Review-Artikel • Case Reports • Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse • Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden^a

a: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert wurden.

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT für den Wirkstoff Axi-Cel zu der oben genannten Fragestellung wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library am 03. April 2023 durchgeführt.

In jeder Datenbank wurde nach Axi-Cel gesucht. Aufgrund der geringen Anzahl an Treffern wurde auf die Verwendung eines Indikationsblocks verzichtet. Die Identifikation geeigneter Publikationen wurde mittels Review durch zwei Gutachter anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für RCT (Tabelle 4-4) sichergestellt.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zu der oben genannten Fragestellung wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library am 03. April 2023 durchgeführt.

In jeder Datenbank wurde nach Axi-Cel gesucht. Eine Einschränkung auf den Studientyp RCT wurde nicht vorgenommen. Aufgrund der geringen Anzahl an Treffern wurde auf die Verwendung eines Indikationsblocks verzichtet. Die Identifikation geeigneter Publikationen wurde mittels Review durch zwei Gutachter anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen (Tabelle 4-5) sichergestellt.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach Literatur zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR,

www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach RCT zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal am 23. Februar 2022 durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen bei der Suche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Suche nach weiteren Untersuchungen wurde am 03. April 2023 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen bei der Suche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Zusätzlich wurde in den Studienergebnisdatenbanken Clinical Data der EMA und im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS/AMIce) gezielt nach Studien gesucht, die bei der Literaturrecherche oder der Studienregistersuche identifiziert wurden (Abschnitt 4.3.2.3.1.3).

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Webseite des G-BA wurde unter den Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V (Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Nutzenbewertungen, G-BA-Beschlüsse, Tragende Gründe, Zusammenfassende Dokumentationen) gezielt nach Studien gesucht, die bei der Literaturrecherche oder der Studienregistersuche identifiziert wurden.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Eine Dokumentation der Suchstrategien ist nicht gefordert. Die Ergebnisse der Suchen werden in den Abschnitten 4.3.1.1.4 (für die Suche nach RCT) bzw. 4.3.2.3.1.4 (für die Suche nach weiteren Untersuchungen) dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen werden in einem ersten Schritt um etwaige Dubletten bereinigt. Die folgende Selektion der Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Registersuche (Titel und/oder Abstracts der gefundenen Publikationen bzw. die Registereinträge) erfolgt von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung werden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst. Die in der Selektion aus der bibliografischen Literaturrecherche als „möglicherweise relevant“ bzw. als anhand von Titel/Abstract „nicht abschließend zu bewerten“ eingeschätzten Publikationen werden im Volltext gesichtet und anschließend erneut nach den in Abschnitt 4.2.2 benannten Kriterien beurteilt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Aufgrund des offenen einarmigen Studiendesigns der berücksichtigten Studie ZUMA-1 zu Axi-Cel sowie der fehlenden Randomisierung entfällt für diese Studie eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte.

Für die vergleichende Analyse zum Register DESCAR-T erfolgt zunächst eine Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und anschließend getrennt für jeden Endpunkt. Als Grundlage dafür dienen die Fragestellungen und Kriterien in Anhang 4-F. Im Folgenden wird die hierfür relevante Methodik für die nicht randomisierte vergleichende Analyse beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

Auf Studienebene werden entsprechend der Dossiervorlage (insbesondere Abschnitt 4.3.2.4.1.2) die folgenden relevanten Informationen extrahiert und bewertet:

- Zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)

- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage (insbesondere Abschnitt 4.3.2.4.2) geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Es wurden drei Studien identifiziert, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten. Hierbei handelt es sich um die prospektive, nicht-randomisierte, offene einarmige Studie ZUMA-1, die nicht-randomisierte, gepoolte retrospektive Analyse SCHOLAR-1 und die nicht randomisierte vergleichende Analyse des in Frankreich verpflichtenden und unabhängigen Registers DESCAR-T. Das Design und die Methodik der Studie ZUMA-1 wird in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt, das Design und die Methodik der DESCAR-T in Abschnitt 4.3.2.4. Auf eine erneute Betrachtung der Studie SCHOLAR-1 wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet. Angaben zum Design und der Methodik können den bereits erfolgten Nutzenbewertungen entnommen werden [6, 7]. Die Studienbeschreibung erfolgt in Anhang 4-E basierend auf den Standards von Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND) (prospektive nicht-randomisierte Studien) bzw. von Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (retrospektive Studien). Der Abschnitt in Anhang 4-E, der für die Beschreibung von RCT (Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT) vorgesehen ist, wird entsprechend nicht ausgefüllt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

In der relevanten Studie ZUMA-1 zum zu bewertenden Arzneimittel werden die Patienten anhand der folgenden demografischen und allgemeinen Patientencharakteristika sowie Krankheitscharakteristika beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Abstammung
- Land
- ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
- CD (Unterscheidungsgruppe [Cluster of Differentiation]19-positiv
- CD19-H-Score
- Erkrankungsstadium
- Vorhandensein von B-Symptomatik
- S (Beteiligung der Milz)
- E (extranodale Erkrankung)
- X (große Tumormasse)
- Knochenmarkbeurteilung zu Studienbeginn
- IPI (Internationaler Prognostischer Index)
- Therapierefraktärität
- Vorangegangene autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT)
- Anzahl der vorangegangenen Chemotherapie-Regime
- Vorherige Therapie mit Anti-CD20 monoklonalen Antikörpern
- Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen
- Vorherige platinbasierte Therapie
- Ansprechen auf das letzte Chemotherapie-Regime (für Patienten ohne Rezidiv nach ASCT)
- Tumorlast (Summe der Produkte der Durchmesser [Sum of Products of Diameters, SPD])

In der nicht randomisierten vergleichenden Analyse zum Register DESCAR-T werden folgende demografische und allgemeine Patientencharakteristika sowie Krankheitscharakteristika dargestellt:

- Alter zum Zeitpunkt der CAR-T Bestellung
- Geschlecht
- aaIPI (altersadjustierter internationaler prognostischer Index)
- ECOG-PS
- CRP (C-reaktives Protein)
- LDH (Laktat-Dehydrogenase)
- Tumormasse
- Ann Arbor Stage
- Anzahl vorangegangener Therapielinien
- Mind. eine vorherige Transplantation
- Zeit zwischen erster CAR-T Bestellung des Zentrums und der CAR-T Bestellung für den Patienten
- Zeit zwischen Ende der letzten Behandlung und CAR-T Infusion
- Brückentherapie und Ansprechen darauf
- Histologische Diagnose

Patientenrelevante Endpunkte

Die nachfolgend dargestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte lassen eine Bewertung der patientenrelevanten Behandlungseffekte für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels zu. Als patientenrelevant wurden folgende Endpunkte eingestuft:

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
- Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR)
- Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)
- Bestes Ansprechen (Best Response, BR)

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE) inkl. UE von speziellem Interesse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Häufige (S)UE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term nach MedDRA (PT)

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Das OS ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von Axi-Cel und dem Tod jeglicher Ursache. Bei Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-off-Datum nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Dies gilt nicht für Patienten, die erwiesenermaßen noch am Leben sind oder die nach dem jeweiligen Cut-off-Datum verstorben sind; diese wurden zum jeweiligen Cut-off-Datum zensiert. Es wurden alle Follow-up-Untersuchungen in die Herleitung des OS einbezogen.

Für die Auswertungen des DESCAR-T-Registers erfolgte die Operationalisierung des Endpunktes entsprechend Tabelle 4-94.

Die Gesamtmortalität ist per Definition ein patientenrelevanter Endpunkt. Es ist von grundlegender Bedeutung, ob und wie lange ein Patient durch die erhaltene Therapie überlebt. Dies bestätigt auch der G-BA in der Verfo sowie im Rahmen des Beratungsgesprächs [5, 8]. Die Operationalisierung als Tod jeglicher Ursache wurde gewählt, um einen Selektionsbias aufgrund des Ausschlusses bestimmter Todesfälle auf Basis von vermuteter Kausalität zu vermeiden.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von Axi-Cel und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Patienten, welche die Kriterien für eine Krankheitsprogression bis zum jeweiligen Cut-off-Datum nicht erfüllten, wurden zum Tag ihrer letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung zensiert. Das PFS wurde unter Verwendung von Krankheitsbeurteilungen abgeleitet, die in der Studie vor Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie (mit Ausnahme von ASCT) erhoben wurden. Die PFS-Analysen werden sowohl für die Beurteilung durch den Prüfarzt als auch für die zentrale Beurteilung (Sensitivitätsanalyse) vorgenommen, beides basierend auf den International Working Group (IWG) 2007-Kriterien [9].

Für Patienten mit onkologischen Erkrankungen stellt nach der Erstdiagnose die Nachricht über ein erneutes Auftreten bzw. einen Progress der Krankheit einen weiteren einschneidenden und psychisch belastenden Schritt in ihrem Krankheitsverlauf dar. Eine Studie von Herschbach *et al.* aus dem Jahr 2004 konnte zeigen, dass für Krebspatienten die Angst vor

einem Progress die am häufigsten genannte Angst im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung darstellt [10]. Es besteht ebenfalls eine Korrelation zwischen dem PFS und der Lebensqualität bzw. einem verbesserten Gesundheitszustand [11]. In klinischen Studien misst das PFS den direkten Effekt der Behandlung auf den Krankheitsverlauf mit objektiven und quantitativen Methoden. PFS ist ein anerkannter Endpunkt für Zulassungsbehörden und klinische Fachgesellschaften [12-14]. Zudem wurde PFS durch das IQWiG in seinem vorläufigen Bericht zu „Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ als patientenrelevant anerkannt: *„Bei der allo-SZT handelt es sich unabhängig von der Therapielinie, in der sie angewendet wird, um eine Behandlung mit kurativer Intention. Für Patientinnen und Patienten mit den vorliegenden Erkrankungen ist davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress nach einer allo-SZT eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als „diagnostischer Schock“ erlebt wird. Daher werden die Operationalisierungen ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevant betrachtet, sofern sie den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeuten. Die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft“* [15].

Eine signifikante Verlängerung des Überlebens von Patienten ohne Verschlechterung der Erkrankung (PFS) mit akzeptablen Nebenwirkungen zeigt einen sowohl klinisch relevanten als auch patientenrelevanten Nutzen hinsichtlich der Morbidität, insbesondere in der Erhaltungstherapie und bei palliativer Behandlung.

Objektive Ansprechrate (ORR)

Die Bewertung erfolgte in der Studie ZUMA-1 durch den Prüfarzt sowie durch einen zentralen Begutachter (Sensitivitätsanalyse), in beiden Fällen gemäß den IWG 2007-Kriterien [9]. Für die Auswertungen des DESCAR-T-Registers erfolgte die Bewertung des Ansprechens gemäß den Lugano 2014 Kriterien [16]. Die ORR erfasst den Anteil der Patienten mit CR oder partiellem Ansprechen (Partial Response, PR). Zur Bewertung des Krankheitsstatus nach den IWG-Kriterien wurde neben einem Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie (PET-CT) und ggf. einer Knochenmarksbiopsie auch eine körperliche Untersuchung durch den Prüfarzt durchgeführt. Ein CR nach den IWG 2007-Kriterien setzt ein vollständiges Verschwinden aller nachweisbaren klinischen Anzeichen der Krankheit und der mit der Krankheit verbundenen Symptome, die vor der Therapie vorhanden waren, voraus. Die Bestimmung einer CR erfordert somit eine entsprechende Bewertung der Symptomfreiheit durch eine ärztliche Untersuchung. Alle Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-off-Datum die Kriterien für ein objektives Ansprechen (Objective Response, OR) nicht erfüllten, wurden als Non-Responder eingestuft.

Das Ansprechen bzw. das Ausbleiben eines Ansprechens bei Patienten mit r/r DLBCL oder PMBCL ab der dritten Therapielinie hat einen hohen prognostischen Wert für den weiteren Krankheitsverlauf. Es besteht eine enge Verbindung zwischen dem Ansprechen einer onkologischen Erkrankung auf die Therapie und der Progression. So ist das Ausbleiben eines Ansprechens für diese Patienten einem baldigen Versterben gleichzusetzen. Daher ist ein

Ansprechen nicht nur von klinisch-therapeutischem Interesse, sondern hat auch einen enormen psychologischen Effekt auf die betroffenen Patienten und somit einen hohen Stellenwert. Auch Patienten, bei denen eine Krebserkrankung ohne belastende körperliche Symptome verläuft, leiden an psychischen Symptomen. Häufig sind Patienten zunächst überwältigt von der Diagnose, sowohl bei *de novo* Erkrankungen als auch bei einem Rezidiv, und benötigen mehrere Stunden bis Tage, um diese schwerwiegende Veränderung in ihrem Leben zu realisieren und einzuordnen. Anschließend können einige oder auch alle der folgenden Gefühlszustände auftreten, wobei die Reihenfolge von Patient zu Patient variieren kann: Leugnung, Wut, Angst, Sorge, Hoffnung, Stress, Traurigkeit, Depression, Schuld, Einsamkeit und Dankbarkeit [17]. Ein vollständiges Ansprechen, welches im Rahmen des primären Endpunkts objektive Ansprechrate erhoben wurde, ist gleichbedeutend mit der Abwesenheit einer nachweisbaren Erkrankung. Patienten ohne Progress beurteilen ihre Lebensqualität im Vergleich zu Patienten mit Rezidiv insgesamt besser [18], wohingegen Patienten, die von ihrem Progress erfahren, häufig schockiert, wütend, traurig oder verängstigt reagieren [19]. Zudem stellen das Ansprechen und dessen Ausmaß einen der wichtigsten prognostischen Marker für ein Überleben dar und ermöglichen eine direkte Bewertung der Intervention. Auch ist die Entscheidung über eine eventuell zu erfolgende weitere Behandlung des Patienten von der Art des Ansprechens auf die Therapie abhängig. Da überdies ein CR gemäß IWG 2007-Kriterien auch eine vollständige Rückbildung sämtlicher klinisch nachweisbarer Krankheitserscheinungen und krankheitsbezogener Symptome voraussetzt, was nicht nur mittels bildgebender Verfahren erfasst, sondern auch im Rahmen einer körperlichen Untersuchung durch den Prüfarzt bestätigt wird und somit ein Erfolg der Therapie für den Patienten unmittelbar spürbar ist, wird ein CR nach diesen Kriterien auch vom G-BA als patientenrelevant angesehen [9, 20].

Dauer des Ansprechens (DOR)

Die DOR ist definiert als die Zeit vom ersten objektiven Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod aufgrund von Krankheitsrezidiv oder Arzneimittel-assoziiertes Toxizität. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die ein objektives Ansprechen zeigten. Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-off-Datum die Kriterien für eine Progression oder Tod aufgrund eines Krankheitsrezidivs oder Arzneimittel-assoziiertes Toxizität nicht erfüllten, wurden zu ihrem letzten auswertbaren Zeitpunkt der Krankheitsbeurteilung zensiert. Wenn die Todesursache nicht im Zusammenhang mit der Erkrankung stand, wurde sie als konkurrierendes Ereignis angesehen. Wenn die Patienten ein konkurrierendes Ereignis hatten, wurde die DOR vom Zeitpunkt des ersten objektiven Ansprechens bis zum Zeitpunkt des konkurrierenden Ereignisses berechnet. Die DOR wurde unter Verwendung von Krankheitsbeurteilungen abgeleitet, die in der Studie vor Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie (außer ASCT) erhoben wurden. Die Ableitung der DOR schließt Krankheitsbeurteilungen aus, die nach einer erneuten Behandlung mit Axi-Cel durchgeführt wurden.

Analysen wurden sowohl gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt als auch gemäß Beurteilung eines zentralen Begutachters (Sensitivitätsanalyse) auf Basis der IWG 2007-Kriterien vorgenommen [9, 20]. Zur Schätzung der Follow-up-Zeit für die DOR ist die reverse Kaplan-

Meier-Methode zu verwenden. Falls zum Zeitpunkt irgendeiner Analyse keine konkurrierenden Ereignisse aufgetreten sind, wird die Herangehensweise mittels Kaplan-Meier-Methode zur Abschätzung der DOR verwendet.

Die DOR ist gleichbedeutend mit einer krankheitsfreien Zeitspanne ohne Anzeichen und Symptome der Erkrankung. In dieser Zeit muss der Patient sich weder einer Chemotherapie mit den entsprechenden Nebenwirkungen unterziehen noch sind Krankenhausaufenthalte zur Behandlung erforderlich. Zudem bedeutet das Auftreten eines Rezidivs nicht nur die Rückkehr körperlicher Symptome, sondern stellt auch eine psychische Belastung sowohl für den Patienten selbst als auch für dessen Angehörige dar [21, 22].

Bestes Ansprechen (BR)

Das beste Ansprechen wurde für jeden Patienten basierend auf der Beurteilung des Ansprechens – CR, PR, stabile Erkrankung (Stable Disease, SD), progrediente Erkrankung (Progressive Disease, PD), nicht auswertbar (Not Evaluable, NE), nicht erhoben (Not Done, ND) – zu jedem Zeitpunkt durch den Prüfarzt oder einen zentralen Begutachter unter Verwendung der IWG 2007-Kriterien vorgenommen [9]. Der Endpunkt wird ergänzend zum Endpunkt „objektive Ansprechrates“ dargestellt.

Sicherheit

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse im Rahmen einer Studie hat die Festlegung des Sicherheitsprofils und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels als Ziel. Die Patientenrelevanz wurde im G-BA-Beratungsgespräch bestätigt [8].

Als UE gilt jedes schädliche medizinische Ereignis, welches ein Studienteilnehmer erlebt. 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 einen medizinischen Eingriff erforderte, wurde nicht als UE betrachtet.

Ein SUE ist ein UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Tödlich
- Lebensbedrohlich (setzt dem Patienten einem unmittelbaren Todesrisiko aus)
- Erfordert stationären Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts
- Resultiert in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit
- Angeborene Anomalie/Geburtsfehler
- Aus anderen medizinischen Gründen wichtiges schwerwiegendes Ereignis

Eine Krankheitsprogression, die durch Messung von malignen Läsionen auf Röntgenbildern oder mittels anderer Methoden festgestellt wurde, wurde nicht als UE berichtet. Zum Tod aufgrund von Krankheitsprogression in Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen sollte der primäre Tumortyp (z. B. als B-Zell-Lymphom) berichtet werden. Wenn ein UE 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. Wenn die Progression der Malignität innerhalb von drei Monaten nach dem letzten Tag der konditionierenden Chemotherapie oder der Infusion von Axi-Cel tödlich endet, wird das Ereignis als SUE mithilfe der National Cancer Institute (NCI)-CTCAE Version 4.03 Grad 5 erfasst.

Die UE werden von Studieneinschluss (d. h. Beginn der Leukapherese) bis 90 Tage/3 Monate nach der Infusion von Axi-Cel erhoben. Nach Monat 3 werden bis Monat 24 nach Behandlung mit Axi-Cel oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt, nur spezifische UE berichtet. Diese umfassen neurologische und hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen sowie sekundäre Malignitäten. Für Patienten, welche in die Studie eingeschlossen, aber nicht mit Axi-Cel behandelt wurden, endet die Beobachtungsperiode für UE 30 Tage nach der letzten studienspezifischen Prozedur (z. B. Leukapherese, konditionierende Chemotherapie).

Die UE werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.0 kodiert. Der Schweregrad der UE wird nach NCI-CTCAE Version 4.03 erhoben. Ereignisse im Zusammenhang mit dem CRS werden sowohl als Syndrom mithilfe einer für CRS spezifischen Bewertungsskala [23] sowie mittels NCI-CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Individuelle Symptome im Zusammenhang mit CRS werden auch in herkömmlicher Weise als UE berichtet. Alle UE werden anhand der MedDRA-SOC sowie der PT und dem höchsten Schweregrad erfasst. Mithilfe einer manuellen Sichtung wurden die Anteile der Grad ≥ 3 UE, der CRS-Ereignisse sowie der neurologischen Ereignisse erfasst. Insgesamt wird die oben beschriebene Erhebung über MedDRA als hinreichend spezifisch und sensitiv für das Auftreten des jeweiligen UE angesehen.

Die Infusion mit Axi-Cel wird einmalig verabreicht. Ein Therapieabbruch aufgrund eines UE ist daher nicht möglich. Aus diesem Grund konnte der Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ nicht erhoben werden.

Für die Auswertungen des DESCAR-T-Registers erfolgte die Operationalisierung des Endpunktes entsprechend Tabelle 4-106.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse

nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

ZUMA-1

Die primären Analysen des PFS, ORR, DOR und bestes Ansprechen basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes im modified Intention to Treat (mITT)-Analysis-Set. Es erfolgen Sensitivitätsanalysen basierend auf dem zentralen radiologischen Review der Krankheitsbeurteilungen. Für Wirksamkeitsendpunkte und Sicherheitsendpunkte werden zusätzlich die Analysen basierend auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt.

DESCAR-T

Für OS erfolgt neben der primären Analyse ab CAR-T Infusion eine Sensitivitätsanalyse ab CAR-T Bestellung.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Interaktionstests sind allerdings im Rahmen nicht-kontrollierter Studien nicht möglich. Bei einarmigen Studien kann nicht zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen prognostischen Faktor oder unterschiedliche Basisrisiken differenziert werden. Insgesamt sind die im Ergebnisteil präsentierten Subgruppenresultate vorsichtig zu interpretieren. Die Darstellung der Ergebnisse für die Subgruppen erfolgt deskriptiv oder mithilfe von Forest-Plots.

ZUMA-1

In der folgenden Tabelle 4-6 werden die für die Wirksamkeitsendpunkte OS, ORR, CR, PFS und DOR sowie für die Sicherheitsendpunkte im Rahmen der Studie ZUMA-1 betrachteten Subgruppen dargestellt.

Tabelle 4-6: Subgruppen für die Endpunkte der Studie ZUMA-1

Subgruppen	Endpunkte					
	OS	ORR	CR	PFS	DOR	Sicherheits- endpunkte
ECOG-PS <ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 	X	X	X	X	X	X
Alter zu Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> • <65 Jahre • ≥65 Jahre 	X	X	X	X	X	X
Lymphom-Entität <ul style="list-style-type: none"> • DLBCL • PMBCL • TFL 	X	X	X	X	X	X
Therapierefraktarität <ul style="list-style-type: none"> • Primär refraktär • Refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien • Rezidivierend nach 2 oder mehr Therapielinien • Rezidiv nach ASCT 	X	X	X	X	X	X
Primär refraktär <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	X	X	X	X	X	X
Refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	X	X	X	X	X	X
Erkrankungsstadium <ul style="list-style-type: none"> • I–II • III–IV 	X	X	X	X	X	X
Anzahl der vorhergehenden Chemotherapie-Regime <ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2–3 • ≥4 	X	X	X	X	X	X

Subgruppen	Endpunkte					
	OS	ORR	CR	PFS	DOR	Sicherheits- endpunkte
Vorgeschichte einer Beteiligung des Knochenmarks <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	X	X	X	X	X	X
Tumorlast, gemessen anhand der SPD von ausgewählten Knoten oder Läsionen zu Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> • ≤Median • >Median 	X	X	X	X	X	X
Geschlecht <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich 	X	X	X	X	X	X
Abstammung <ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Asiatisch • Andere 	X	X	X	X	X	X
CD19-Tumorstatus <ul style="list-style-type: none"> • Positiv • Negativ 	X	X	X	X	X ^a	X
<p>a: Beim Endpunkt DOR wird im mITT-Analyse-Set eine Subgruppenanalyse zu morphologischen Eigenschaften (zentroblastisch, immunoblastisch, anaplastisch, andere, unbekannt) anstatt zum CD19-Tumorstatus durchgeführt.</p> <p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; mITT: Modified Intention to Treat; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); SPD: Summe der Produkte der Durchmesser (Sum of Products of Diameters); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom</p>						

Das Fehlen einer Kontrollgruppe erlaubt bei der ZUMA-1 keine Identifikation von möglichen Effektmodifikatoren, daher haben die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen lediglich informativen Charakter. Für die vergleichende Analyse zum Register DESCAR-T, das als unabhängiges Register von der LYSA geführt wird, lagen keine den methodischen Ansprüchen für die Nutzenbewertung genügenden Subgruppenanalysen vor, weshalb auf die Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet wird.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Propensity-Score-Matching

Detaillierte Angaben zu den vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T und dem durchgeführten Propensity-Score-Matching zwischen den zu vergleichenden Behandlungsarmen sind dem Abschnitt 4.3.2.4 zu entnehmen.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ZUMA-7 (NCT03391466)	Nein	Ja	Laufend	Patienten-individuell Maximale Dauer von 5 Jahren	Verumarm: Axi-Cel Kontrollarm: Zweitlinien-chemotherapien nach Maßgabe des Prüfarztes <ul style="list-style-type: none"> • R-ICE • R-DHAP • R-ESHAP • R-GDP Responder aus dem Kontrollarm werden mit Hochdosis-Chemotherapie und ASCT behandelt.
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, hoch dosiertes Cytarabin und Cisplatin; R-ESHAP: Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-7 ist der 03. April 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ZUMA-7 (NCT03391466)	Falsche Patientenpopulation: Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Erstlinien-Chemotherapie
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Der Verlauf der am 03. April 2023 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 1 dokumentiert. Die Recherche ergab 189 Treffer, darunter waren 51 Duplikate. Alle übrigen 138 Treffer wurden anhand des Titel-/Abstractscreenings ausgeschlossen, dementsprechend wurden keine Volltexte gesichtet. Es konnte somit keine relevante Publikation identifiziert werden.

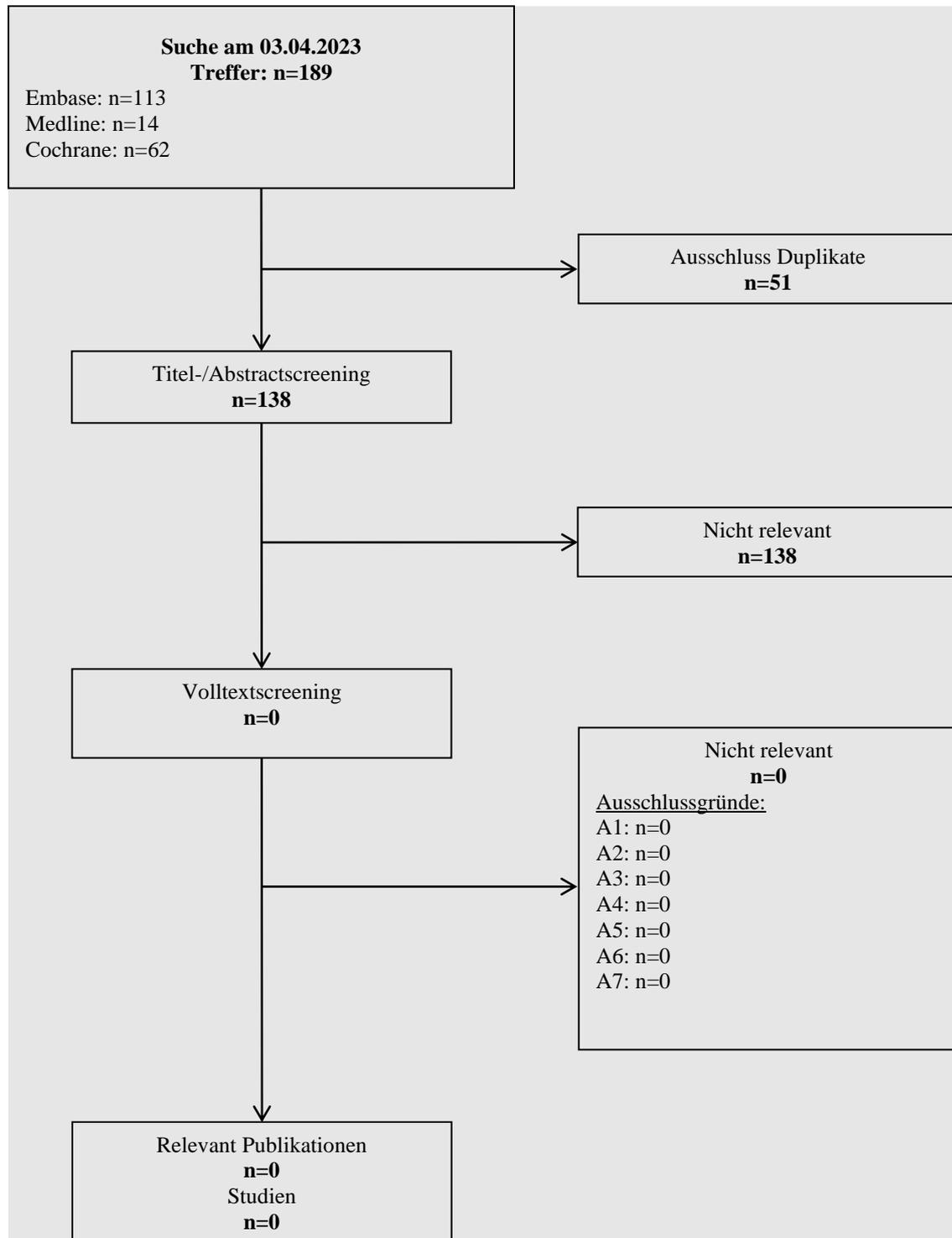


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse				

Durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 03. April 2023.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Da in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurde, wurde auf eine Suche auf der Internetseite des G-BA verzichtet.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p>						

Es wurde keine für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von

und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird

davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen

durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-21 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCI 09-C-0082 (NCT00924326)	Nein	Ja	Abgeschlossen	Patienten-individuell Dauer 5 Jahre	Axi-Cel
ZUMA-1 (Kohorte 1 und 2) (NCT02348216)	Ja	Ja	Laufend	3 Monate ab dem Tag der Infusion	Axi-Cel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Nachbeobachtung bis zu 15 Jahre	
JPRN-JapicCTI-183914	Nein	Nein	Laufend	Patienten-individuell	Axi-Cel
ZUMA-9 (NCT03153462)	Nein	Ja	Laufend	Patienten-individuell Maximale Dauer von 15 Jahren	Axi-Cel
KT-US-982-5968 (Langzeit-Follow-up) (NCT05041309)	Nein	Ja	Laufend	Patienten-individuell	Axi-Cel
SCHOLAR-1 ^a	Ja	Ja	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Die gepoolte Analyse SCHOLAR-1 enthält keine mit Axi-Cel behandelten Patienten. Sie wurde dennoch im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA im Sinne einer historischen Kontrolle als relevant eingestuft. ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-31 ist der 03. April 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-31 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCI 09-C-0082 (NCT00924326)	Phase I-Dosisfindungsstudie
JPRN-JapicCTI-183914	Falsche Patientenpopulation: Einarmige Phase II-„Bridging“-Studie zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei japanischen Patienten (N=16). Übertragbarkeit der Studienergebnisse nicht gegeben.
ZUMA-9 (Expanded Access Study) (NCT03153462)	Keine Ergebnisse verfügbar
KT-US-982-5968 (Langzeit-Follow-up) (NCT05041309)	Keine Ergebnisse verfügbar
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Der Verlauf der am 03. April 2023 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 2 dokumentiert. Die Recherche ergab 2.661 Treffer, darunter waren 597 Duplikate. Unter den übrigen 2.064 Treffern wurden im Rahmen des Titel-/Abstractscreenings 27 Treffer als möglicherweise relevant identifiziert und jeweils als Volltext gesichtet. Unter diesen wurden

acht für die Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels relevante Publikationen identifiziert; bei diesen handelt es sich um Publikationen mit Resultaten zur Studie ZUMA-1 [24-30].

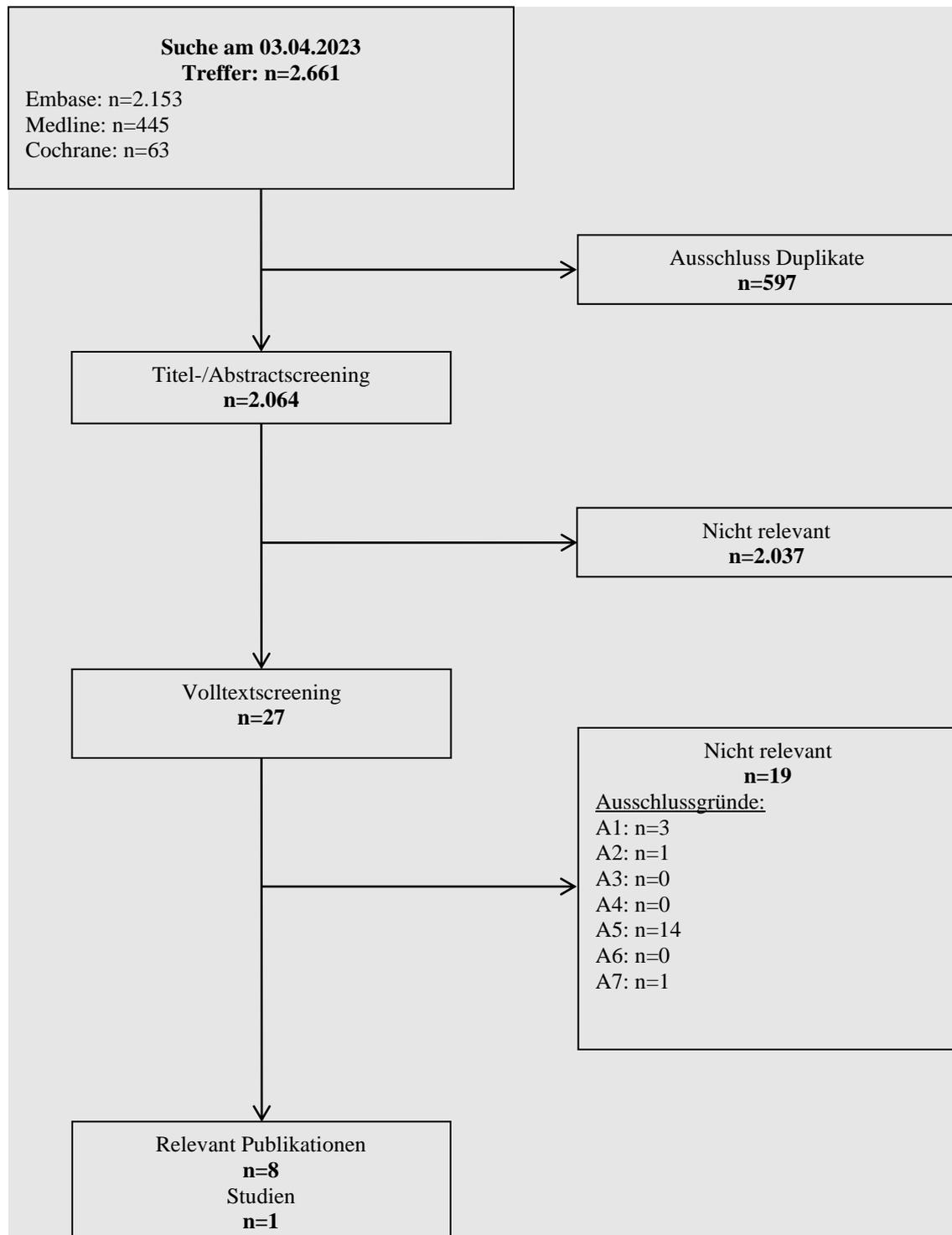


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ZUMA-1	clinicaltrials.gov [31] EU-CTR [32] ICTRP [33, 34]	Ja	Ja	Abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-33 ist der 03. April 2023.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch

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

die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
ZUMA-1	Dossier, Modul 4 A (Vorgangsnummern 2018-11-01-D-406, 2018-11-01-D-416) [35] G-BA-Nutzenbewertung [20, 36]	Ja	Ja	Ja
SCHOLAR-1 ^b	G-BA-Beschluss und Tragende Gründe [37, 38] Zusammenfassende Dokumentation [39] Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2022-05-15-D-820) [7] G-BA-Nutzenbewertung [40] G-BA Beschluss und Tragende Gründe [41, 42] Zusammenfassende Dokumentation [43]	Ja	Nein	Nein
<p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>b: Die gepoolte Analyse SCHOLAR-1 enthält keine mit Axi-Cel behandelten Patienten. Sie wurde dennoch im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA im Sinne einer historischen Kontrolle als relevant eingestuft.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle hat den Stand vom 03. April 2023

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-35: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ZUMA-1 ^e (Kohorte 1 und 2)	Ja	Ja	Nein	Ja [44, 45]	Ja [31-34]	Ja [20, 24-30, 35-39]
SCHOLAR-1 ^{f, g}	Ja	Ja	Nein	Ja [46, 47]	Nein	Ja [20, 35-39, 48]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

e: Kohorten 3 bis 6, die ebenfalls Bestandteil der Studie ZUMA-1 sind (Sicherheitsmanagementstudien), werden in diesem Abschnitt nicht dargestellt. In den Kohorten wird unter anderem eine prophylaktische Gabe von Tocilizumab und Levetiracetam untersucht. Da dies derzeit keine zulassungskonforme Intervention darstellt, sind diese Kohorten nicht bewertungsrelevant und werden nur am Rande berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.4.2).

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
<p>f: Die gepoolte Analyse SCHOLAR-1 enthält keine mit Axi-Cel behandelten Patienten. Sie wurde dennoch im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA im Sinne einer historischen Kontrolle als relevant eingestuft.</p> <p>g: Die Ergebnisse der Studie SCHOLAR-1 wurden bereits im Rahmen der Nutzenbewertung beschrieben (Vorgangsnummern 2018-11-01-D-406, 2018-11-01-D-416, 2022-05-15-D-820). Auf eine erneute Darstellung wird verzichtet.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ZUMA-1 (Kohorte 1 und 2) ^a	Prospektive, offene, multizentrische, einarmige Phase I/II- Studie	Patienten mit Chemotherapie- refraktärem aggressivem NHL (DLBCL, PMBCL und TFL)	Phase II: FAS-Population: 111 Patienten Intervention erhalten (mITT): 101 Patienten Phase I: FAS-Population: 8 Patienten	Screening Enrollment/ Leukapherese Konditionierungs- phase: Tag -5 Gabe von Axi-Cel: Tag 0 Hospitalisierung: mindestens 7 Tage Nachfolgende Studiensiten: • Woche 2 • Woche 4 • Monat 2 • Monat 3 Follow-up: • Alle 3 Monate bis zu Monat 18 • Alle 6 Monate bis zu 5 Jahre • Anschließend jährlich für max. 15 Jahre	23 Zentren in den USA, 1 Zentrum in Israel Start: 21.04.2015 Datenschnitt der primären Analyse: 27.01.2017 2 Update-Analysen: - 11.08.2017 - 11.08.2018 Jeweils als Addendum zum CSR Weitere Updates zum OS+UE: - 11.08.2019 - 11.08.2020 - 11.08.2021 ^b Laufende Nachbeobachtung bis zu 15 Jahre	Primärer Endpunkt • ORR Sekundäre Endpunkte • DOR • Bestes Ansprechen • PFS • OS • UE • SUE

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>a: Kohorten 3 bis 6, die ebenfalls Bestandteil der Studie ZUMA-1 sind (Sicherheitsmanagementstudien), werden in diesem Abschnitt nicht dargestellt. In den Kohorten wird unter anderem eine prophylaktische Gabe von Tocilizumab und Levetiracetam untersucht. Da dies derzeit keine zulassungskonforme Intervention darstellt, sind diese Kohorten nicht bewertungsrelevant und werden nur am Rande berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.4.2). In den folgenden Abschnitten sind, wenn von der Studie ZUMA-1 gesprochen wird, ausschließlich die Kohorten 1 und 2 gemeint.</p> <p>b: Inklusive einem Update zu PFS, ORR, DOR und bestes Ansprechen, das jedoch auf Daten basiert, die nach Monat 24 bis zum Progress gemäß institutionellen/lokalen Richtlinien und nicht standardisiert über eine Protokollvorgabe erfasst wurden und daher als weniger valide angesehen wird.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CSR: Studienbericht (Clinical Study Report); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); FAS: Full-Analysis-Set; (m)ITT: (Modified) Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; ORR: Objektive Ansprechrte (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ZUMA-1	Einzelinfusion Axi-Cel für eine Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht (Spanne: 1×10^6 – 2×10^6 CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht), mit einem Maximum von 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht (bei Patienten mit >100 kg Körpergewicht)	---	Die Patienten wurden einer Leukapherese unterzogen. Im Anschluss erfolgte eine Chemotherapie zur Lymphodepletion (Cyclophosphamid 500 mg/m^2 i.v. und Fludarabin 30 mg/m^2 i.v. jeweils an den Tagen -5, -4 und -3).
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm			

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-1, mITT-Analyse-Set)

	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt N=101
Alter in Jahren					
Mittelwert (STD)	57,4 (10,6)	61,5 (8,0)	35,9 (12,2)	58,1 (10,3)	56,3 (12,0)
Median (Min; Max)	58,0 (25; 76)	61,5 (48; 76)	31,0 (23; 57)	59,0 (25; 76)	58,0 (23; 76)
Alter in Jahren, n (%)					
<65 Jahre	60 (77,9)	9 (56,3)	8 (100)	69 (74,2)	77 (76,2)
≥65 Jahre	17 (22,1)	7 (43,8)	0 (0)	24 (25,8)	24 (23,8)
Geschlecht, n (%)					
Männlich	50 (64,9)	13 (81,3)	5 (62,5)	63 (67,7)	68 (67,3)
Weiblich	27 (35,1)	3 (18,8)	3 (37,5)	30 (32,3)	33 (32,7)
Ethnie, n (%)					
Hispanisch oder Latino	16 (20,8)	2 (12,5)	0 (0)	18 (19,4)	18 (17,8)
Nicht-hispanisch oder Latino	61 (79,2)	14 (87,5)	8 (100)	75 (80,6)	83 (82,2)
Abstammung, n (%)					
Asiatisch	0 (0)	1 (6,3)	2 (25,0)	1 (1,1)	3 (3,0)
Schwarz oder afro-amerikanisch	3 (3,9)	0 (0)	1 (12,5)	3 (3,2)	4 (4,0)
Weiß	69 (89,6)	13 (81,3)	5 (62,5)	82 (88,2)	87 (86,1)
Andere	5 (6,5)	2 (12,5)	0 (0)	7 (7,5)	7 (6,9)

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

	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt N=101
Land, n (%)					
USA	77 (100)	16 (100)	7 (87,5)	93 (100)	100 (99,0)
Israel	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1 (1,0)
ECOG-PS, n (%)					
0	28 (36,4)	10 (62,5)	4 (50,0)	38 (40,9)	42 (41,6)
1	49 (63,6)	6 (37,5)	4 (50,0)	55 (59,1)	59 (58,4)
CD19-positiv, n (%)					
n	63	13	6	76	82
Ja	56 (88,9)	13 (100)	5 (83,3)	69 (90,8)	74 (90,2)
Nein	7 (11,1)	0 (0)	1 (16,6)	7 (9,2)	8 (9,8)
CD19-H-Score					
n	63	13	6	76	82
Mittelwert (STD)	184,6 (103,9)	206,5 (96,6)	175,0 (111,0)	n. b.	187,4 (102,4)
Median (Min; Max)	210,0 (0; 300)	260,0 (40; 300)	190,0 (0; 300)	n. b.	210,0 (0; 300)
Erkrankungsstadium, n (%)					
I	2 (2,6)	0 (0)	2 (25,0)	2 (2,2)	4 (4,0)
II	8 (10,4)	1 (6,3)	2 (25,0)	9 (9,7)	11 (10,9)
III	20 (26,0)	8 (50,0)	0 (0)	28 (30,1)	28 (27,7)
IV	47 (61,0)	7 (43,8)	4 (50,0)	54 (58,1)	58 (57,4)
Vorhandensein von B-Symptomatik, n (%)^a					
Ja	7 (9,1)	2 (12,5)	1 (12,5)	9 (9,7)	10 (9,9)
Nein	70 (90,9)	14 (87,5)	7 (87,5)	84 (90,3)	91 (90,1)
S (Beteiligung der Milz), n (%)					
Ja	13 (16,9)	0 (0)	0 (0)	13 (14,0)	13 (12,9)
Nein	64 (83,1)	16 (100)	8 (100)	80 (86,0)	88 (87,1)
E (extranodale Erkrankung), n (%)					
Ja	55 (71,4)	9 (56,3)	7 (87,5)	64 (68,8)	71 (70,3)
Nein	22 (28,6)	7 (43,8)	1 (12,5)	29 (31,2)	30 (29,7)

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

	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt N=101
X (große Tumormasse), n (%)					
Ja	13 (16,9)	3 (18,8)	0 (0)	16 (17,2)	16 (15,8)
Nein	64 (83,1)	13 (81,3)	8 (100)	77 (82,8)	85 (84,2)
Knochenmark-beurteilung zu Studienbeginn, n (%)					
Negativ	68 (88,3)	11 (68,8)	7 (87,5)	79 (84,9)	86 (85,1)
Positiv	5 (6,5)	3 (18,8)	1 (12,5)	8 (8,6)	9 (8,9)
Nicht beurteilt	4 (5,2)	2 (12,5)	0 (0)	6 (6,5)	6 (5,9)
IPI, n (%)					
0	2 (2,6)	0 (0)	0 (0)	2 (2,2)	2 (2,0)
1	13 (16,9)	6 (37,5)	4 (50,0)	19 (20,4)	23 (22,8)
2	26 (33,8)	2 (12,5)	2 (25,0)	28 (30,1)	30 (29,7)
3	21 (27,3)	4 (25,0)	2 (25,0)	25 (26,9)	27 (26,7)
4	15 (19,5)	4 (25,0)	0 (0)	19 (20,4)	19 (18,8)
Therapierefraktärität, n (%)					
Gegenüber der Erstlinientherapie	3 (3,9)	0 (0)	0 (0)	3 (3,2)	3 (3,0)
Gegenüber ≥ 2 Therapielinien	58 (75,3)	13 (81,3)	6 (75,0)	71 (76,3)	77 (76,2)
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	16 (20,8)	3 (18,8)	2 (25,0)	19 (20,4)	21 (20,8)
Vorangegangene ASCT, n (%)					
Ja	18 (23,4)	5 (31,3)	2 (25,0)	23 (24,7)	25 (24,8)
Nein	59 (76,6)	11 (68,8)	6 (75,0)	70 (75,3)	76 (75,2)
Anzahl der vorangegangenen Chemotherapie-Regime, n (%)					
1	3 (3,9)	0 (0)	0 (0)	3 (3,2)	3 (3,0)
2	25 (32,5)	1 (6,3)	2 (25)	26 (28,0)	28 (27,7)
3	21 (27,3)	5 (31,3)	3 (37,5)	26 (28,0)	29 (28,7)
4	21 (27,3)	6 (37,5)	2 (25,0)	27 (29,0)	29 (28,7)
5	3 (3,9)	1 (6,3)	1 (12,5)	4 (4,3)	5 (5,0)
>5	4 (5,2)	3 (18,8)	0 (0)	7 (7,5)	7 (6,9)

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

	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt N=101
Vorherige Therapie mit Anti-CD20 monoklonalen Antikörpern, n (%)					
Ja	77 (100)	16 (100)	8 (100)	93 (100)	101 (100)
Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen, n (%)					
Ja	77 (100)	16 (100)	8 (100)	93 (100)	101 (100)
Vorherige platinbasierte Therapie, n (%)					
Ja	68 (88,3)	14 (87,5)	8 (100)	82 (88,2)	90 (89,1)
Nein	9 (11,7)	2 (12,5)	0 (0)	11 (11,8)	11 (10,9)
Ansprechen auf das letzte Chemotherapie-Regime (für Patienten ohne Rezidiv nach ASCT), n (%)					
n	61	13	6	74	80
SD	9 (14,8)	2 (15,4)	2 (33,3)	11 (14,9)	13 (16,3)
PD	52 (85,2)	11 (84,6)	4 (66,7)	63 (85,1)	67 (83,8)
Tumorlast (SPD) (mm²)^b					
Mittelwert (STD)	4.925,4 (4.042,1)	6.068,6 (6.246,8)	3.927,1 (2.618,5)	5.122,1 (4.477,5)	5.027,4 (4.362,2)
Median (Min; Max)	3.897,0 (171; 19.201)	3.173,5 (732; 23.297)	3.325,5 (1.286; 9.309)	3.723,0 (171; 23.297)	3.723,0 (171; 23.297)
a: Unter B-Symptomatik werden systemische Symptome wie z. B. Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und Fieber verstanden.					
b: Gemessen anhand der SPD aller Zielläsionen zu Studienbeginn					
Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten.					
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI: Internationaler Prognostischer Index; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der mit Axi-Cel behandelten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; n. b.: Nicht berechnet; PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); SPD: Summe der Produkte der Durchmesser (Sum of Products of Diameters); STD: Standardabweichung (Standard Deviation); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom					

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-1, Full-Analysis-Set)

	DLBCL N=81	TFL N=21	PMBCL N=9	DLBCL+TFL N=102	Gesamt N=111
Alter in Jahren					
Mittelwert (STD)	57,1 (10,6)	61,3 (8,0)	36,4 (11,6)	57,9 (10,3)	56,2 (11,9)
Median (Min; Max)	58,0 (25; 76)	63,0 (45; 76)	32,0 (23; 57)	59,0 (25; 76)	58,0 (23; 76)
Alter in Jahren, n (%)					
<65 Jahre	64 (79,0)	12 (57,1)	9 (100)	76 (74,5)	85 (76,6)
≥65 Jahre	17 (21,0)	9 (42,9)	0 (0)	26 (25,5)	26 (23,4)
Geschlecht, n (%)					
Männlich	54 (66,7)	17 (81,0)	6 (66,7)	71 (69,6)	77 (69,4)
Weiblich	27 (33,3)	4 (19,0)	3 (33,3)	31 (30,4)	34 (30,6)
Ethnie, n (%)					
Hispanisch oder Latino	18 (22,2)	2 (9,5)	0 (0)	20 (19,6)	20 (18,0)
Nicht-hispanisch oder Latino	63 (77,7)	19 (90,5)	9 (100)	82 (80,4)	91 (82,0)
Abstammung, n (%)					
Asiatisch	1 (1,2)	1 (4,8)	2 (22,2)	2 (2,0)	4 (3,6)
Schwarz oder afro-amerikanisch	3 (3,7)	0 (0)	1 (11,1)	3 (2,9)	4 (3,6)
Weiß	71 (87,7)	17 (81,0)	6 (66,7)	88 (86,3)	94 (84,7)
Andere	6 (7,4)	3 (14,3)	0 (0)	9 (8,8)	9 (8,1)
Land, n (%)					
USA	81 (100)	21 (100)	8 (88,9)	102 (100)	110 (99,1)
Israel	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	1 (0,9)
ECOG-PS, n (%)					
0	29 (35,8)	12 (57,1)	4 (44,4)	41 (40,2)	45 (40,5)
1	52 (64,2)	9 (42,9)	5 (55,6)	61 (59,8)	66 (59,5)
CD19-positiv, n (%)					
n	63	13	6	76	82
Ja	56 (88,9)	13 (100)	5 (83,3)	69 (90,8)	74 (90,2)
Nein	7 (11,1)	0 (0)	1 (16,7)	7 (9,2)	8 (9,8)
CD19-H-Score					
n	63	13	6	69	82
Mittelwert (STD)	184,6 (103,9)	206,5 (96,6)	175,0 (111,0)	n. b.	187,4 (102,4)
Median (Min; Max)	210,0 (0; 300)	260,0 (40; 300)	190,0 (0; 300)	n. b.	210,0 (0; 300)

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

	DLBCL N=81	TFL N=21	PMBCL N=9	DLBCL+TFL N=102	Gesamt N=111
Erkrankungsstadium, n (%)					
I	2 (2,5)	0 (0)	2 (22,2)	2 (2,0)	4 (3,6)
II	10 (12,3)	1 (4,8)	2 (22,2)	11 (10,8)	13 (11,7)
III	20 (24,7)	11 (52,4)	0 (0)	31 (30,4)	31 (27,9)
IV	49 (60,5)	9 (42,9)	5 (55,6)	58 (56,9)	63 (56,8)
Vorhandensein von B-Symptomatik, n (%)^a					
Ja	7 (11,6)	2 (9,5)	2 (22,2)	9 (8,8)	11 (9,9)
Nein	74 (91,4)	19 (90,5)	7 (77,8)	93 (91,2)	100 (90,1)
S (Beteiligung der Milz), n (%)					
Ja	13 (16,0)	0 (0)	0 (0)	13 (12,7)	13 (11,7)
Nein	68 (84,0)	21 (100)	9 (100)	89 (87,3)	98 (88,3)
E (extranodale Erkrankung), n (%)					
Ja	58 (71,6)	11 (52,4)	8 (88,9)	69 (67,6)	77 (69,4)
Nein	23 (28,4)	10 (47,6)	1 (11,1)	33 (32,4)	34 (30,6)
X (große Tumormasse), n (%)					
Ja	14 (17,3)	4 (19,0)	0 (0)	18 (17,6)	18 (16,2)
Nein	67 (82,7)	17 (81,0)	9 (100)	84 (82,4)	93 (83,8)
Knochenmark-beurteilung zu Studienbeginn, n (%)					
Negativ	68 (84,0)	11 (52,4)	7 (77,8)	79 (77,5)	86 (77,5)
Positiv	5 (6,2)	4 (19,0)	1 (11,1)	9 (8,8)	10 (9,0)
Nicht beurteilt	8 (9,9)	6 (28,6)	1 (11,1)	14 (13,7)	15 (13,5)
IPI, n (%)					
0	2 (2,5)	0 (0)	0 (0)	2 (2,0)	2 (1,8)
1	14 (17,3)	6 (28,6)	4 (44,4)	20 (19,6)	24 (21,6)
2	27 (33,3)	5 (23,8)	2 (22,2)	32 (31,4)	34 (30,6)
3	23 (28,4)	5 (23,8)	3 (33,3)	28 (27,5)	31 (27,9)
4	15 (18,5)	5 (23,8)	0 (0)	20 (19,6)	20 (18,0)

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

	DLBCL N=81	TFL N=21	PMBCL N=9	DLBCL+TFL N=102	Gesamt N=111
Therapierefraktärität, n (%)					
Gegenüber der Erstlinientherapie	3 (3,7)	0 (0)	0 (0)	3 (2,9)	3 (2,7)
Gegenüber ≥2 Therapielinien	62 (76,5)	17 (81,0)	7 (77,8)	79 (77,5)	86 (77,5)
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	16 (19,8)	4 (19,0)	2 (22,2)	20 (19,6)	22 (19,8)
Vorangegangene ASCT, n (%)					
Ja	18 (22,2)	6 (28,6)	2 (22,2)	24 (23,5)	26 (23,4)
Nein	63 (77,8)	15 (71,4)	7 (77,8)	78 (76,5)	85 (76,6)
Anzahl der vorangegangenen Chemotherapie- Regime, n (%)					
1	3 (3,7)	0 (0)	0 (0)	3 (2,9)	3 (2,7)
2	27 (33,3)	1 (4,8)	3 (33,3)	28 (27,5)	31 (27,9)
3	21 (25,9)	6 (28,6)	3 (33,3)	27 (26,5)	30 (27,0)
4	21 (25,9)	7 (33,3)	2 (22,2)	28 (27,5)	30 (27,0)
5	4 (4,9)	3 (14,3)	1 (11,1)	7 (6,9)	8 (7,2)
>5	5 (6,2)	4 (19,0)	0 (0)	9 (8,8)	9 (8,1)
Vorherige Therapie mit Anti-CD20 monoklonalen Antikorpfern, n (%)					
Ja	81 (100)	21 (100)	9 (100)	102 (100)	111 (100)
Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen, n (%)					
Ja	81 (100)	21 (100)	9 (100)	102 (100)	111 (100)
Vorherige platin- basierte Therapie, n (%)					
Ja	70 (86,4)	19 (90,5)	9 (100)	89 (87,3)	98 (88,2)
Nein	11 (13,6)	2 (9,5)	0 (0)	13 (12,7)	13 (11,7)

	DLBCL N=81	TFL N=21	PMBCL N=9	DLBCL+TFL N=102	Gesamt N=111
Ansprechen auf das letzte Chemotherapie-Regime (für Patienten ohne Rezidiv nach ASCT), n (%)					
n	65	17	7	82	89
SD	10 (15,4)	3 (17,6)	2 (28,6)	13 (15,9)	15 (16,9)
PD	55 (84,6)	14 (82,4)	5 (71,4)	69 (84,1)	74 (83,1)
Tumorlast (SPD) (mm²)^b					
n	77	18	8	95	103
Mittelwert (STD)	4.925,4 (4.042,1)	6.235,8 (5.925,4)	3.927,1 (2.618,5)	5.173,7 (4.452,7)	5.076,9 (4.342,2)
Median (Min; Max)	3.897,0 (171; 19.201)	3.579,0 (732; 23.297)	3.325,5 (1.286; 9.309)	3.790,0 (171; 23.297)	3.790,0 (171; 23.297)
a: Unter B-Symptomatik werden systemische Symptome wie z. B. Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und Fieber verstanden.					
b: Gemessen anhand der SPD aller Zielläsionen zu Studienbeginn					
Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten.					
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucl; CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI: Internationaler Prognostischer Index; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der mit Axi-Cel behandelten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; n. b.: Nicht berechnet; PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); SPD: Summe der Produkte der Durchmesser (Sum of Products of Diameters); STD: Standardabweichung (Standard Deviation); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom					

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-1, Full-Analysis-Set ohne re-therapierte Patienten, Phase 2)

	DLBCL N=72	TFL N=20	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=92	Gesamt N=100
Alter in Jahren					
Mittelwert (STD)	57,1 (9,8)	60,8 (7,8)	37,3 (12,1)	57,9 (9,5)	56,3 (11,2)
Median (Min; Max)	58,0 (25; 76)	62,5 (45; 76)	34,5 (23; 57)	58,5 (25; 76)	58,0 (23; 76)
Alter in Jahren, n (%)					
<65 Jahre	58 (81)	12 (60)	8 (100)	70 (76)	78 (78)
≥65 Jahre	14 (19)	8 (40)	0 (0)	22 (24)	22 (22)

	DLBCL N=72	TFL N=20	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=92	Gesamt N=100
Geschlecht, n (%)					
Männlich	47 (65)	16 (80)	5 (63)	63 (68)	68 (68)
Weiblich	25 (35)	4 (20)	3 (38)	29 (32)	32 (32)
Ethnie, n (%)					
Hispanisch oder Latino	17 (24)	2 (10)	0 (0)	19 (21)	19 (19)
Nicht-hispanisch oder Latino	55 (76)	18 (90)	8 (100)	73 (79)	81 (81)
Abstammung, n (%)					
Asiatisch	1 (1)	1 (5)	2 (25)	2 (2)	4 (4)
Schwarz oder afro-amerikanisch	3 (4)	0 (0)	1 (13)	3 (3)	4 (4)
Weiß	63 (88)	16 (80)	5 (63)	79 (86)	84 (84)
Andere	5 (7)	3 (15)	0 (0)	8 (9)	8 (8)
Land, n (%)					
USA	72 (100)	20 (100)	8 (100)	92 (100)	100 (100)
ECOG-PS, n (%)					
0	26 (36)	11 (55)	3 (38)	37 (40)	40 (40)
1	46 (64)	9 (45)	5 (63)	55 (60)	60 (60)
Erkrankungsstadium, n (%)					
I	2 (3)	0 (0)	2 (25)	2 (2)	4 (4)
II	10 (14)	1 (5)	1 (13)	11 (12)	12 (12)
III	18 (25)	11 (55)	0 (0)	29 (32)	29 (29)
IV	42 (58)	8 (40)	5 (63)	50 (54)	55 (55)
Vorhandensein von B-Symptomatik, n (%)^a					
Ja	5 (7)	2 (10)	2 (25)	7 (8)	9 (9)
Nein	67 (93)	18 (90)	6 (75)	85 (92)	91 (91)
S (Beteiligung der Milz), n (%)					
Ja	12 (17)	0 (0)	0 (0)	12 (13)	12 (12)
Nein	60 (83)	20 (100)	8 (100)	80 (87)	88 (88)
E (extranodale Erkrankung), n (%)					
Ja	52 (72)	10 (50)	7 (88)	62 (67)	69 (69)
Nein	20 (28)	10 (50)	1 (13)	30 (33)	31 (31)
X (große Tumormasse), n (%)					
Ja	13 (18)	4 (20)	0 (0)	17 (18)	17 (17)
Nein	59 (82)	16 (80)	8 (100)	75 (82)	83 (83)

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

	DLBCL N=72	TFL N=20	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=92	Gesamt N=100
Vorgeschichte der Knochenmarksbeteiligung, n (%)					
Nein	63 (88)	13 (65)	7 (88)	76 (83)	83 (83)
Ja	6 (8)	4 (20)	1 (13)	10 (11)	11 (11)
Fehlend	3 (4)	3 (15)	0 (0)	6 (7)	6 (6)
IPI, n (%)					
0	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
1	14 (19)	6 (30)	4 (50)	20 (22)	24 (24)
2	25 (35)	5 (25)	1 (13)	30 (33)	31 (31)
3	17 (24)	4 (20)	3 (38)	21 (23)	24 (24)
4	14 (19)	5 (25)	0 (0)	19 (21)	19 (19)
Therapierefraktärität, n (%)					
Gegenüber der Erstlinientherapie	3 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)
Gegenüber ≥ 2 Therapielinien	53 (74)	16 (80)	6 (75)	69 (75)	75 (75)
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	16 (22)	4 (20)	2 (25)	20 (22)	22 (22)
Vorangegangene ASCT, n (%)					
Ja	18 (25)	6 (30)	2 (25)	24 (26)	26 (26)
Nein	54 (75)	14 (70)	6 (75)	68 (74)	74 (74)
Anzahl der vorangegangenen Chemotherapie-Regime, n (%)					
1	3 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)
2	24 (33)	1 (5)	3 (38)	25 (27)	28 (28)
3	18 (25)	6 (30)	3 (38)	24 (26)	27 (27)
4	19 (26)	6 (30)	1 (13)	25 (27)	26 (26)
5	4 (6)	3 (15)	1 (13)	7 (8)	8 (8)
>5	4 (6)	4 (20)	0 (0)	8 (9)	8 (8)
Vorherige Therapie mit Anti-CD20 monoklonalen Antikorpfern, n (%)					
Ja	72 (100)	20 (100)	8 (100)	92 (100)	100 (100)
Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen, n (%)					
Ja	72 (100)	20 (100)	8 (100)	92 (100)	100 (100)

	DLBCL N=72	TFL N=20	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=92	Gesamt N=100
Vorherige platinbasierte Therapie, n (%)					
Ja	61 (85)	18 (90)	8 (100)	79 (86)	87 (87)
Nein	11 (15)	2 (10)	0 (0)	13 (14)	13 (13)
Ansprechen auf das letzte Chemotherapie-Regime (für Patienten ohne Rezidiv nach ASCT), n (%)					
SD	9 (13)	3 (15)	1 (13)	12 (13)	13 (13)
PD	47 (65)	13 (65)	5 (63)	60 (65)	65 (65)
Tumorlast (SPD) (mm²)^b					
n	68	17	7	85	92
Mittelwert (STD)	4.720,7 (4.028,4)	6.157,6 (6.098,2)	4.179,9 (2.720,9)	5.008,1 (4.512,4)	4.945,1 (4.396,9)
Median (Min; Max)	3.685,5 (171; 1.9201)	3.500,0 (732; 2.3297)	4.407,0 (1.286; 9.309)	3.648,0 (171; 23.297)	3.653,0 (171; 23.297)
Beurteilung des Knochenmarks bei Studienbeginn n (%)					
Negativ	59 (82)	11 (55)	6 (75)	70 (76)	76 (76)
Positiv	5 (7)	4 (20)	1 (13)	9 (10)	10 (10)
Nicht beurteilt	3 (4)	2 (10)	0 (0)	5 (5)	5 (5)
a: Unter B-Symptomatik werden systemische Symptome wie z. B. Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und Fieber verstanden.					
b: Gemessen anhand der SPD aller Zielläsionen zu Studienbeginn					
Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten.					
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI: Internationaler Prognostischer Index; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der mit Axi-Cel behandelten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; n. b.: Nicht berechnet; PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); SPD: Summe der Produkte der Durchmesser (Sum of Products of Diameters); STD: Standardabweichung (Standard Deviation); TFL: Transformiertes folliculäres Lymphom					

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-1, Full-Analysis-Set ohne re-therapierte Patienten, Phase 1)

	N=7
Alter in Jahren	
Mittelwert (STD)	50,1 (16,0)
Median (Min; Max)	53,0 (29; 69)

N=7	
Alter in Jahren, n (%)	
<65 Jahre	5 (71)
≥65 Jahre	2 (29)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	5 (71)
Weiblich	2 (29)
Ethnie, n (%)	
Hispanisch oder Latino	1 (14)
Nicht-hispanisch oder Latino	6 (86)
Abstammung, n (%)	
Schwarz oder afro-amerikanisch	1 (14)
Weiß	5 (71)
Andere	1 (14)
Land, n (%)	
USA	7 (100)
ECOG-PS, n (%)	
0	4 (57)
1	3 (43)
Krankheitstyp, n (%)	
DLBCL	7 (100)
PMBCL	0 (0)
TFL	0 (0)
Erkrankungsstadium, n (%)	
I	2 (29)
II	1 (14)
III	2 (29)
IV	2 (29)
Vorhandensein von B-Symptomatik, n (%)^a	
Ja	1 (14)
Nein	6 (86)
S (Beteiligung der Milz), n (%)	
Ja	2 (29)
Nein	5 (71)

N=7	
E (extranodale Erkrankung), n (%)	
Ja	3 (43)
Nein	4 (57)
X (große Tumormasse), n (%)	
Ja	0 (0)
Nein	7 (100)
Vorgeschichte der Knochenmarksbeteiligung, n (%)	
Nein	5 (71)
Ja	2 (29)
Fehlend	0 (0)
IPI, n (%)	
0	1 (14)
1	3 (43)
2	1 (14)
3	1 (14)
4	1 (14)
Therapierefraktarität, n (%)	
Gegenüber ≥ 2 Therapielinien	3 (43)
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	4 (57)
Vorangegangene ASCT, n (%)	
Ja	4 (57)
Nein	3 (43)
Anzahl der vorangegangenen Chemotherapie-Regime, n (%)	
3	4 (57)
4	1 (14)
5	2 (29)
Vorherige Therapie mit Anti-CD20 monoklonalen Antikörpern, n (%)	
Ja	7 (100)
Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen, n (%)	
Ja	7 (100)
Vorherige platinbasierte Therapie, n (%)	
Ja	6 (86)
Nein	1 (14)

N=7	
Ansprechen auf das letzte Chemotherapie-Regime (für Patienten ohne Rezidiv nach ASCT), n (%)	
PD	3 (43)
Tumorlast (SPD) (mm²)^b	
n	6
Mittelwert (STD)	2.744,8 (2.507,7)
Median (Min; Max)	2.600,0 (320; 6.062)
Beurteilung des Knochenmarks bei Studienbeginn n (%)	
Negativ	5 (71)
Positiv	1 (14)
<p>a: Unter B-Symptomatik werden systemische Symptome wie z. B. Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und Fieber verstanden.</p> <p>b: Gemessen anhand der SPD aller Zielläsionen zu Studienbeginn</p> <p>Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten.</p> <p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI: Internationaler Prognostischer Index; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der mit Axi-Cel behandelten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; n. b.: Nicht berechnet; PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); SPD: Summe der Produkte der Durchmesser (Sum of Products of Diameters); STD: Standardabweichung (Standard Deviation); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom</p>	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

ZUMA-1

ZUMA-1 (Kohorte 1 bis 6) ist eine prospektive, offene, multizentrische einarmige Phase I/II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei Patienten mit Chemotherapie-refraktärem aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) untersucht.

Die Studie ZUMA-1 ist in zwei separate Phasen aufgeteilt. Die Phase I umfasst lediglich eine kleine Patientenpopulation und wurde zur Untersuchung der Sicherheit und Dosierung von Axi-

Cel bei Studienteilnehmer mit DLBCL (inklusive Subtyp Transformiertes follikuläres Lymphom [TFL]) und PMBCL geplant. Diese wurde auch im Rahmen der Zulassung nicht zur Bewertung der Wirksamkeit herangezogen. Die Phase II der Studie ZUMA-1 ist in verschiedene Kohorten unterteilt. In Kohorte 1 und Kohorte 2 werden Patienten mit den Entitäten DLBCL, PMBCL und TFL untersucht, diese Kohorten wurden auch für die Zulassung herangezogen. Die Kohorten 3 bis 6 sind Sicherheitsmanagement-Studien, um die Auswirkungen des prophylaktischen Einsatzes von Kortikosteroiden und/oder einer früheren Behandlung beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen mit Kortikosteroiden und/oder Tocilizumab, sowie die prophylaktische Gabe von Levetiracetam auf das Auftreten und den Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Ereignisse zu untersuchen. Da dies aber keine zulassungskonformen Interventionen darstellen, sind die Kohorten 3 bis 6 nicht Bestandteil der vorliegenden Nutzenbewertung. Für die Darstellung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3) werden ausschließlich die Kohorten 1 und 2 der Studie ZUMA-1 herangezogen. Ergänzend werden separate Analysen zur Phase 1 zur Mortalität und zur Morbidität im Ergebnisteil bzw. Anhang 4-G dargestellt.

Geeignete Patienten in den Kohorten 1 und 2 waren ≥ 18 Jahre alt mit histologisch bestätigtem DLBCL, PMBCL oder TFL. Eine refraktäre Erkrankung wurde als PD oder SD als bestes Ansprechen in der ersten sowie letzten Therapielinie oder als Fortschreiten der Erkrankung ≤ 12 Monate nach einer erfolgten ASCT definiert. Patienten mussten zuvor mindestens eine Behandlung mit einem Anti-CD20-Antikörper und eine Anthrazyklin-haltige Therapie erhalten haben. Alle Patienten mussten einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen. Patienten waren ungeeignet, wenn sie vorher eine allogene Stammzelltransplantation, eine CD19-zielgerichtete Therapie, eine CAR-Therapie oder andere gentechnisch veränderte T-Zell-Therapien hatten.

Die primäre Analyse erfolgte am 27. Januar 2017, danach erfolgte am 11. August 2017 ein 12-Monats-Update, sowie am 11. August 2018 ein 24-Monats-Update. Jeweils ein Jahr später erfolgte am 11. August 2019, am 11. August 2020 und am 11. August 2021 je ein Update zum Gesamtüberleben sowie zu den UE. Beim Gesamtüberleben wird der Datenschnitt vom 11. August 2018 und vom 11. August 2021 gezeigt, die Datenschnitte dazwischen liefern keine zusätzlichen Informationen. Für die UE wird der Datenschnitt vom 11. August 2018 dargestellt, zu den späteren Datenschnitten werden Update-Listings herangezogen. Für die restlichen Endpunkte zum Ansprechen wird der aktuellste Datenschnitt (11. August 2018) dargestellt und ergänzend dazu werden weitere Analysen zum letzten Update vom 11. August 2021 in Anhang 4-G dargestellt. Diese basieren auf Daten, die nach Monat 24 bis zum Progress gemäß institutionellen/lokalen Richtlinien und nicht standardisiert über eine Protokollvorgabe erfasst wurden und daher als weniger valide angesehen werden.

Für die Phase II der Studie gab es folgende prädefinierte Analyse-Sets, für welche im Rahmen dieses Nutzendossiers Daten vorgelegt werden:

- Vollständiges Analyse-Set (FAS)

Im vollständigen Analyse-Set wurden alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt (N=111).

- mITT-Analysis-Set

In das mITT-Analysis-Set wurden alle Patienten eingeschlossen, die mit Axi-Cel mit einer Dosierung von mindestens 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/Kilogramm (kg) Körpergewicht behandelt wurden. Das mITT-Analysis-Set wurde bei allen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte verwendet (N=101).

- Safety-Analysis-Set

In das Safety-Analysis-Set wurden alle Patienten eingeschlossen, die mit Axi-Cel in einer beliebigen Dosierung behandelt wurden. Für die Interimanalyse berücksichtigte das Safety-Analysis-Set alle Patienten, die einen Monat nach der Infusion von Axi-Cel beobachtet wurden. Für die primäre Analyse wurden alle behandelten Patienten unabhängig von der Nachbeobachtungszeit berücksichtigt (N=101).

Für die beiden weiteren prädefinierten Analyse-Sets (Retreatment-mITT-Analysis-Set und Retreatment-Safety-Analysis-Set) werden keine Daten vorgelegt, da diese für das vorliegende Nutzendossier nicht relevant sind. Beide Analyse-Sets dienen der Beobachtung von Patienten, welche wiederholt mit Axi-Cel behandelt wurden. Für das Gesamtüberleben werden ergänzende Analysen ohne Patienten nach einer wiederholten Behandlung mit Axi-Cel dargestellt.

Insgesamt wurden 10 Patienten aus dem vollständigen Analyse-Set nicht mit Axi-Cel behandelt. Acht Patienten haben die konditionierende Chemotherapie nicht erhalten (2 Patienten sind verstorben, 4 Patienten konnten aufgrund von UE nach der Leukapherese nicht weiter behandelt werden, 2 Patienten wiesen eine nicht-messbare Erkrankung vor der Behandlung auf). Zwei Patienten haben die konditionierende Chemotherapie, aber nicht Axi-Cel erhalten (1 Patient ist verstorben, 1 Patient wies nach der Chemotherapie UE auf, aufgrund denen eine Gabe von Axi-Cel nicht möglich war).

Im Allgemeinen wird bei der Analyse von klinischen Studien davon ausgegangen, dass die Verwendung der ITT-Population (in diesem Fall das vollständige Analyse-Set) als Auswertungsprinzip am ehesten Aussagen zur Gesamtpopulation ermöglicht. Insbesondere, da dem ITT-Prinzip folgend, Patienten in der Versorgungsrealität ebenfalls nicht immer dem Therapieplan entsprechend behandelt werden (z. B. durch das versehentliche oder absichtliche Weglassen von Arzneimitteln, Dosierungsfehler oder Therapiewechsel). Da es sich bei Axi-Cel jedoch um eine Therapie handelt, die einmalig und durch entsprechendes medizinisches Fachpersonal verabreicht wird, ist es unwahrscheinlich, dass es zu durch den Patienten ausgelösten Medikationsfehlern kommt. Sowohl die Dosierung als auch die Applikation von Axi-Cel erfolgt im Krankenhaus und nicht durch den Patienten selbst. Nachfolgend erscheint es sinnvoll, dass das mITT-Analysis-Set für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte prädefiniert und verwendet wurde.

Die Studie untersuchte die Wirksamkeit von Axi-Cel in zwei Kohorten: Die erste Kohorte schloss Patienten mit histologisch bestätigtem, refraktärem DLBCL ein. Die zweite Kohorte schloss Patienten mit histologisch bestätigtem, refraktärem PMBCL und TFL ein. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation betrachtet. Zudem erfolgt eine Darstellung getrennt nach den einzelnen Lymphom-Entitäten. Da eine Abgrenzung des TFL zum DLBCL häufig nicht möglich ist und im Rahmen der Erstbewertung von Axi-Cel der Subtyp TFL dem DLBCL zugeordnet wurde, werden darüber hinaus DLBCL+TFL als Subgruppe zusammengefasst dargestellt [38].

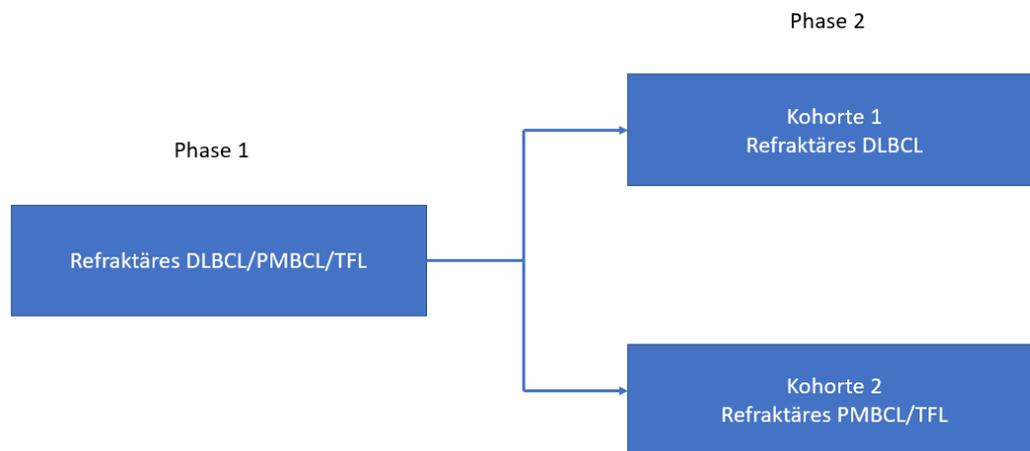


Abbildung 3: Studiendesign ZUMA-1

DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes folliculäres Lymphom

Bei allen Patienten wurde eine Leukapherese sowie als Vorbereitung auf die Behandlung mit Axi-Cel eine konditionierende Chemotherapie durchgeführt. Die Chemotherapie bestand aus 500 mg/m² i.v. Cyclophosphamid und 30 mg/m² i.v. Fludarabin. Die Konditionierungstherapie wurde an den Tagen -5, -4 und -3 verabreicht.

Die Studie wurde in 24 Studienzentren (23 Zentren in den USA und ein Zentrum in Israel) durchgeführt. Der Screening-Zeitraum begann an dem Tag, an dem der Patient die Einwilligung für die Teilnahme an der Studie unterschrieben hatte. Zusätzlich zu der Erfüllung der Einschlusskriterien durften die Patienten keine Anzeichen einer klinisch signifikanten Infektion aufweisen. Mit dem Beginn der Leukapherese galt der Patient als eingeschlossen. Die Dosierung für die Behandlung mit Axi-Cel betrug als Zieldosis 2×10⁶ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht (Spanne: 1×10⁶–2×10⁶ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht), mit einem Maximum von 2×10⁸ Anti-CD19-CAR-T-Zellen (für Patienten mit einem Körpergewicht >100 kg).

Alle Patienten wurden nach der Infusion von Axi-Cel für die Beobachtung und das Management von UE für mindestens 7 Tage hospitalisiert. Die nachfolgenden Studienvisiten fanden in Woche 2 (±2 Tage), Woche 4 (±3 Tage), in Monat 2 (±1 Woche) sowie in Monat 3 (±1 Woche) statt.

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. Im Median betrug die Beobachtungsdauer ab Infusion 23,5 Monate zum Datenschnitt vom 11. August 2018 und es befanden sich zu diesem Zeitpunkt noch 51 Patienten in der Studie bzw. 25,8 Monate zum letzten Update vom 11. August 2021 mit 41 Patienten in der Studie. Weitere Informationen zur Beobachtungsdauer und den primären Gründen für die Beendigung der Studie sowie zu den Folgetherapien befinden sich im Anhang 4-G.

Die Zeit zwischen der Leukapherese und der Lieferung des Produktes an das Studienzentrum betrug im Median 17 Tage (Spanne: 14 bis 51 Tage). Die Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion von Axi-Cel im Median bei 23 Tagen (Spanne: 15 bis 72 Tage).

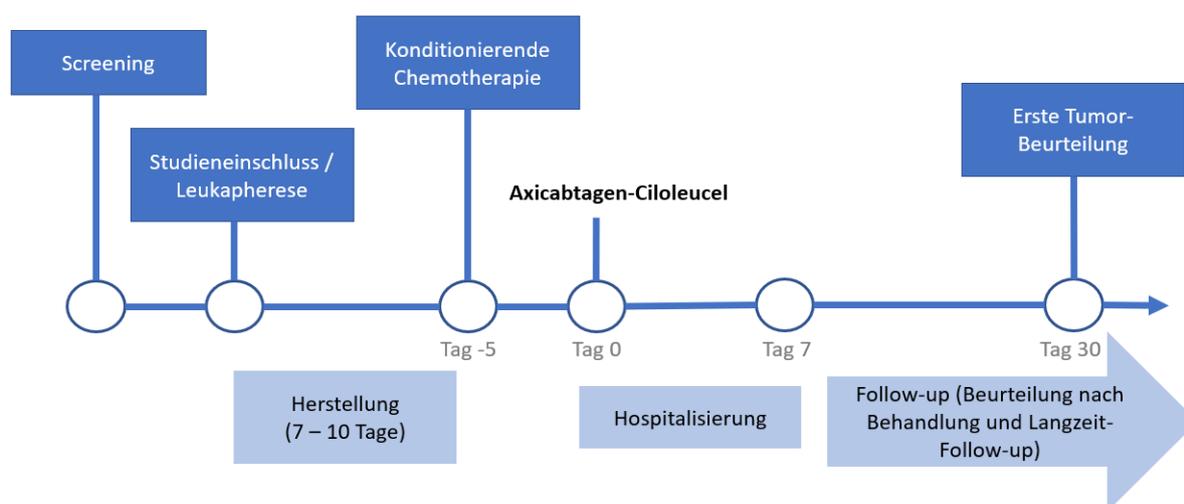


Abbildung 4: Studienverlauf ZUMA-1

Tabelle 4-42: Delivery Time (Tage) für mITT-Analysen-Set

Zeit von Leukapherese zu Axi-Cel-Infusion	DLBCL (N=77)	TFL (N=16)	PMBCL (N=8)	Gesamt (N=101)
Mittelwert (STD)	25,2 (7,7)	27,1 (12,3)	28,1 (11,8)	25,7 (8,9)
Median (Min; Max)	23 (15; 72)	22 (18; 69)	24 (22; 57)	23 (15; 72)
Cut-off-Datum: 11. August 2018				
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma); STD: Standardabweichung (Standard Deviation); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom				

Tabelle 4-43: Delivery Time (Tage) für Full-Analysis-Set

Zeit von Leukapherese zu Axi-Cel-Infusion	DLBCL (N=80)	TFL (N=22)	PMBCL (N=9)	Gesamt (N=111)
Mittelwert (STD)	17,7 (4,0)	20,3 (7,2)	21,2 (11,4)	18,3 (5,3)
Median (Min; Max)	16,5 (14,0; 46,0)	17,0 (14,0; 38,0)	17,0 (14,0; 51,0)	17,0 (14,0; 51,0)
Cut-off-Datum: 11. August 2018				
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma); STD: Standardabweichung (Standard Deviation); TFL: Transformiertes folliculäres Lymphom				

Die meisten Patienten (77 Patienten; 76,2%) wiesen die Diagnose DLBCL auf. PMBCL lag bei 8 Patienten (7,9%), TFL bei 16 Patienten (15,8%) vor. Diese Angaben basierten auf der Beurteilung der Lymphom-Entität nach Beurteilung durch den Prüfarzt. Für den Einschluss in die Studie reichte „histologisch bestätigt“ nach Beurteilung des Prüfarztes aus. Bei Patienten, für die Gewebeproben vorlagen, wurden diese zentral für die Bestätigung der Diagnose pathologisch überprüft. Es lagen für 90 Patienten (89,1%) entsprechende Gewebeproben vor. Insgesamt waren die Gewebeproben von 84 Patienten auswertbar. Die Übereinstimmung zwischen lokaler und zentraler Pathologie lag bei 100% (84/84).

Zwei Patienten wurden basierend auf der Krankheitsbeurteilung durch den zentralen Begutachter als Patienten mit DLBCL mit kleinem B-Zell-Lymphom eingestuft. Nach Beurteilung des Prüfarztes wurde einer dieser Patienten als Patient mit DLBCL und der andere als Patient mit TFL in die Studie eingeschlossen. Beide Fälle wurden als konkordant bewertet. Sechs Patienten wurden zunächst durch die zentrale Beurteilung als Patienten mit DLBCL eingestuft, der Prüfarzt änderte dies bei 4 Patienten zu TFL und bei 2 Patienten zu PMBCL. Da die Definition von TFL besagt, dass es bei den Patienten mit folliculärem Lymphom im Laufe der Erkrankung zu einer Transformation zu einem hochgradigen DLBCL (TFL) kommt, wurden alle Fälle von TFL als konkordant angesehen. Die 2 Fälle von PMBCL wurden ebenfalls als konkordant betrachtet, da die vom Zentrallabor beurteilte Gewebeprobe von einer anderen Lokalisation als dem primären mediastinalen Tumor stammte.

Das mittlere Alter der Patienten im mITT-Analysis-Set der Studie betrug 56,3 Jahre, davon waren die Patienten mit PMBCL mit 35,9 Jahren etwas jünger als Patienten mit einem DLBCL (57,4 Jahre) oder einem TFL (61,5 Jahre). Es wurden mit 67,3% mehr männliche als weibliche (32,7%) Patienten eingeschlossen. Die meisten Patienten waren weiß (86,1%). Die Mehrheit der Patienten wurde in den USA (99,0%) behandelt, nur ein Patient (1,0%) unterzog sich der Behandlung in Israel. Insgesamt wiesen 41,6% der Patienten einen ECOG-PS von 0 und 58,4% einen ECOG-PS von 1 auf.

Mehr als die Hälfte der Patienten (57,4%) befand sich im Erkrankungsstadium IV. Drei Patienten (3,0%) waren refraktär gegenüber der Erstlinientherapie. Die meisten Patienten (76,2%) waren refraktär gegenüber zwei oder mehr systemischen Therapien. Ein Rezidiv nach einer ASCT hatten 20,8% der Patienten. Gemäß den IQWiG-Methoden ist es im Hinblick auf

ein spezifisches Einschlusskriterium hinreichend, wenn bei mindestens 80% der in der Studie eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Insgesamt hatten 97,0% der Patienten bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten, d. h., diese befanden sich bei der Behandlung mit Axi-Cel der zugelassenen Indikation entsprechend in der dritten Therapielinie. Somit kann im Rahmen des Dossiers zur Nutzenbewertung die gesamte Studienpopulation von ZUMA-1 herangezogen werden.

Alle Patienten wurden bereits mit Anthrazyklinen behandelt. Eine vorangegangene platinbasierte Therapie hatten 89,1% der Patienten erhalten. Beim letzten Chemotherapie-Regime wurde bei 83,8% der Patienten eine progrediente Erkrankung festgestellt.

Die Charakteristika der Patienten zu Baseline im FAS, sowie der Patienten ohne Re-Therapie im FAS entsprechen im Wesentlichen denen der Patienten im mITT-Analysis-Set.

Der primäre Endpunkt war die ORR nach Beurteilung des Prüfarztes. Sekundäre Endpunkte waren u. a. DOR, PFS nach Beurteilung des Prüfarztes sowie OS. Die Endpunkte ORR, DOR sowie PFS wurden auch mittels der Krankheitsbeurteilung durch den zentralen Begutachter ausgewertet. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde ebenfalls als sekundärer Endpunkt definiert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der Studie ZUMA-1 deckt die vorgesehene Zielpopulation ab und erfüllt deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika. Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Da es sich bei der Studie ZUMA-1 um eine einarmige Studie handelt, die somit nicht randomisiert ist, gilt diese aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität ^a	HRQoL	PFS	ORR	DOR	Bestes Ansprechen	UE
ZUMA-1	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

a: Für den Endpunkt Mortalität werden Analysen basierend auf 2 Datenschnitten dargestellt (Cut-off-Datum: 11. August 2018 und 11. August 2021).
DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.3.1 Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-1	<p>Das OS ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von Axi-Cel und dem Tod jeglicher Ursache. Bei Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-off-Datum (11. August 2018 bzw. 11. August 2021) noch nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Dies gilt nicht für Patienten, die erwiesenermaßen noch am Leben sind oder die nach dem jeweiligen Cut-off-Datum (11. August 2018 bzw. 11. August 2021) verstorben sind; diese wurden zum Cut-off-Datum zensiert. Es wurden alle Follow-up-Untersuchungen (einschließlich derjenigen nach einer wiederholten Behandlung mit Axi-Cel) in die Herleitung des OS einbezogen.</p> <p>OS im Full-Analysis-Set war definiert zwischen dem Tag der Leukapherese und Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Die Analysen zu OS wurden basierend auf dem mITT-Analysis-Set und dem Full-Analysis-Set durchgeführt.</p> <p>Zu den Analysen basierend auf dem Full-Analysis-Set wurden zum Cut-off-Datum 11. August 2021 zusätzliche Analysen ohne Patienten nach einer wiederholten Behandlung mit Axi-Cel jeweils getrennt für Phase 1 und 2 durchgeführt.</p>

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; mITT: Modified Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei der pivotalen Studie ZUMA-1 um eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt OS als möglicherweise hoch verzerrt. Jedoch ist davon auszugehen, dass es bei einem Endpunkt wie OS zu keiner Verzerrung kommen kann, da keine Interpretation des Ereignisses möglich ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Datenschnitt: 11. August 2018

Tabelle 4-46: Ergebnisse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL (N=77)	TFL (N=16)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
Verstorbene Patienten, n (%)	42 (54,5)	6 (37,5)	2 (25,0)	48 (51,6)	50 (49,5)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	35 (45,5)	10 (62,5)	6 (75,0)	45 (48,4)	51 (50,5)
KM-Median OS [95%-KI], Monate	15,4 (10,4; NE)	NR (10,3; NE)	NR (4,9; NE)	20,3 (11,5; NE)	NR (12,8; NE)
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>					
Monat 3	96,1 [88,4; 98,7]	87,5 [58,6; 96,7]	100,0 [NE; NE]	94,6 [87,6; 97,7]	95,0 [88,5; 97,9]
Monat 6	76,6 [65,5; 84,6]	87,5 [58,6; 96,7]	87,5 [38,7; 98,1]	78,5 [68,7; 85,6]	79,2 [69,9; 85,9]
Monat 9	63,6 [51,9; 73,3]	87,5 [58,6; 96,7]	87,5 [38,7; 98,1]	67,7 [57,2; 76,2]	69,3 [59,3; 77,3]
Monat 12	55,8 [44,1; 66,1]	75,0 [46,3; 89,8]	75,0 [31,5; 93,1]	59,1 [48,5; 68,3]	60,4 [50,2; 69,2]
Monat 15	50,6 [39,0; 61,1]	68,8 [40,5; 85,6]	75,0 [31,5; 93,1]	53,8 [43,1; 63,3]	55,4 [45,2; 64,5]
Monat 18	48,1 [36,6; 58,6]	62,5 [34,9; 81,1]	75,0 [31,5; 93,1]	50,5 [40,0; 60,2]	52,5 [42,3; 61,7]
Monat 24	45,5 [34,1; 56,1]	62,5 [34,9; 81,1]	75,0 [31,5; 93,1]	48,4 [37,9; 58,1]	50,5 [40,4; 59,7]
Cut-off-Datum: 11. August 2018					
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der zensierten Patienten; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom					

Die mediane Dauer des OS im mITT-Analysis-Set betrug für die DLBCL-Patienten 15,4 Monate (95%-KI: [10,4; NE]) und für die Population der DLBCL+TFL-Patienten 20,3 Monate (95%-KI: [11,5; NE]). Für die TFL-Population, die PMBCL-Population und die Gesamtpopulation wurde jeweils das mediane OS nicht erreicht (95%-KI: [10,3; NE], [4,9; NE])

bzw. [12,8; NE]). Die Wahrscheinlichkeit, nach 6, 12 und 24 Monaten noch am Leben zu sein, betrug für die Population DLBCL jeweils 76,6%, 55,8% und 45,5%, für TFL 87,5%, 75,0% und 62,5%, für PMBCL 87,5%, 75,0% und 75,0%, für DLBCL+TFL 78,5%, 59,1% und 48,4% und für die Gesamtpopulation 79,2%, 60,4% und 50,5%. Insgesamt wurden 50 (49,5%) Todesfälle verzeichnet.

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

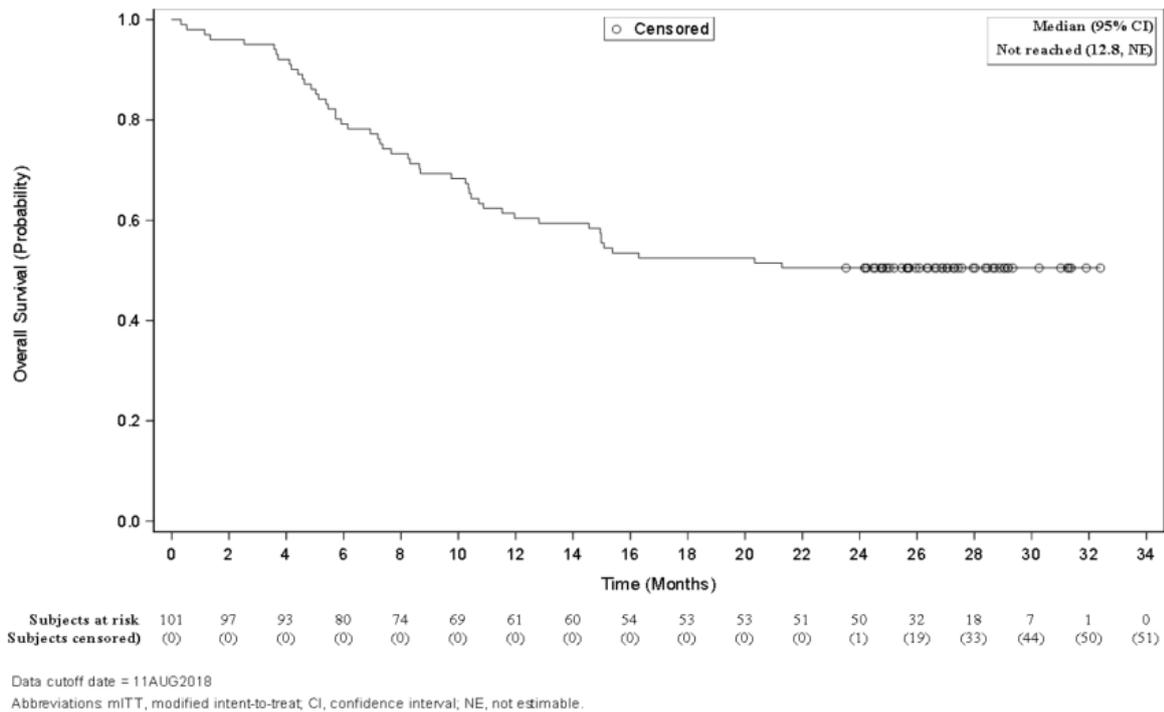


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; mITT: Modified Intention to Treat; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

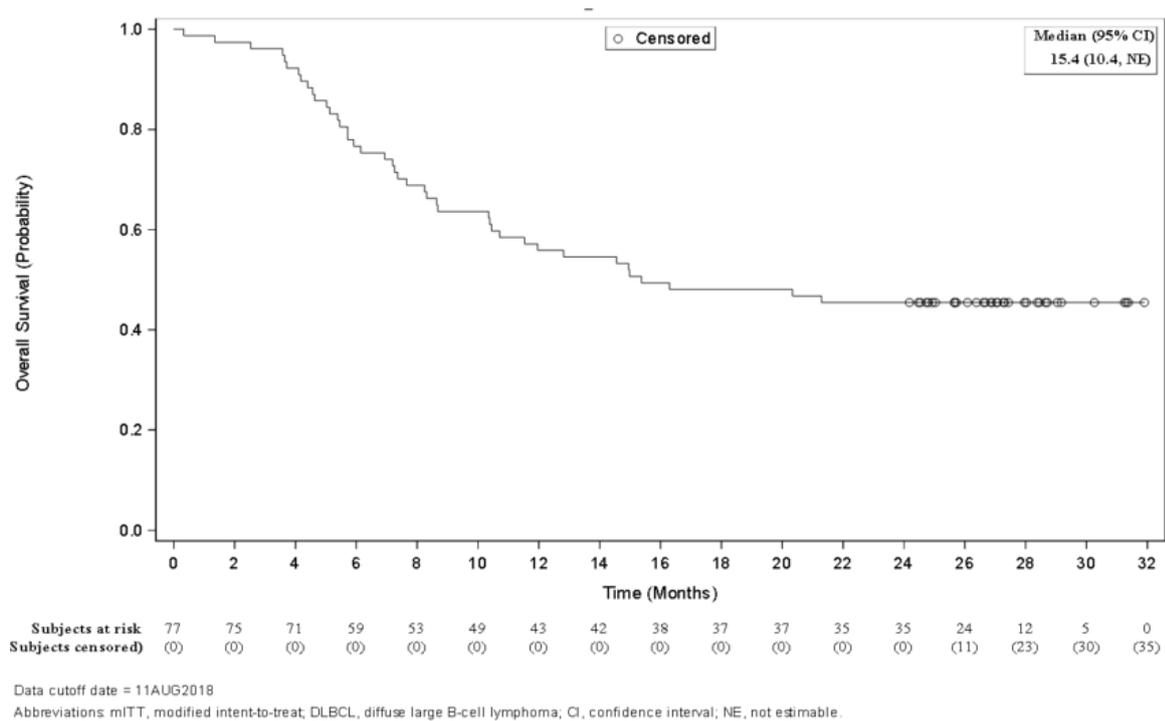


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL-Patienten des mITT-Analysesets

CI: Confidence Interval; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); mITT: Modified Intention to Treat; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

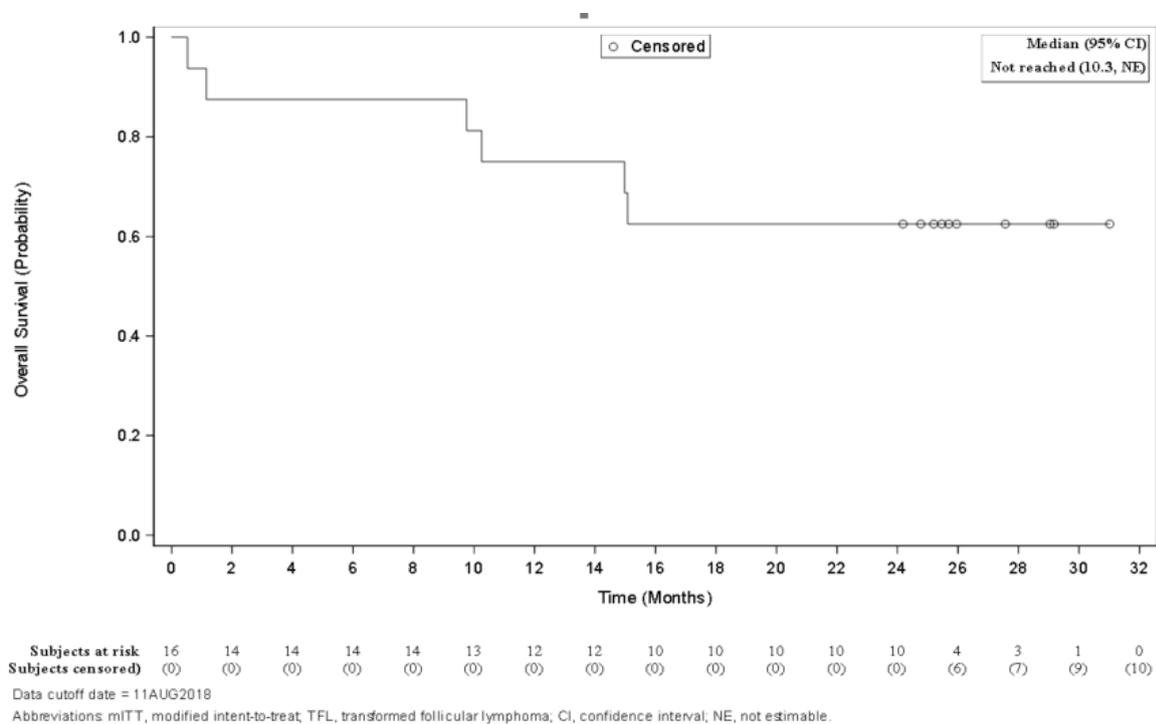


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – TFL-Patienten des mITT-Analysesets

CI: Confidence Interval; mITT: Modified Intention to Treat; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom

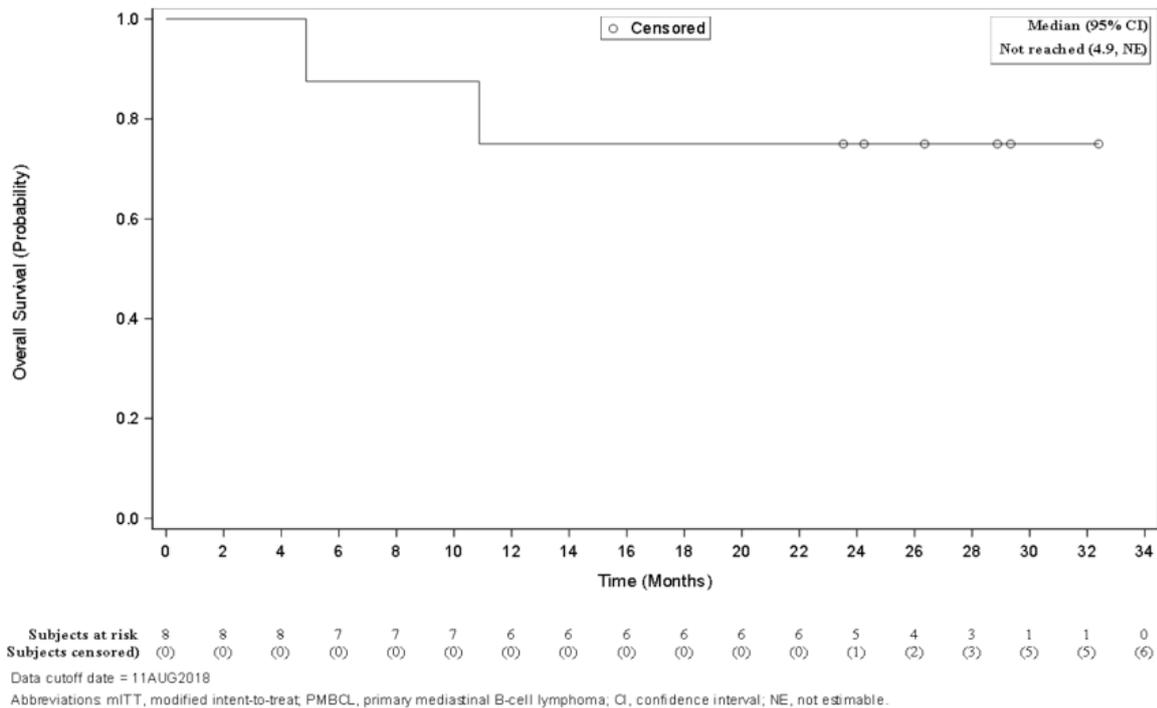


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; mITT: Modified Intention to Treat; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)

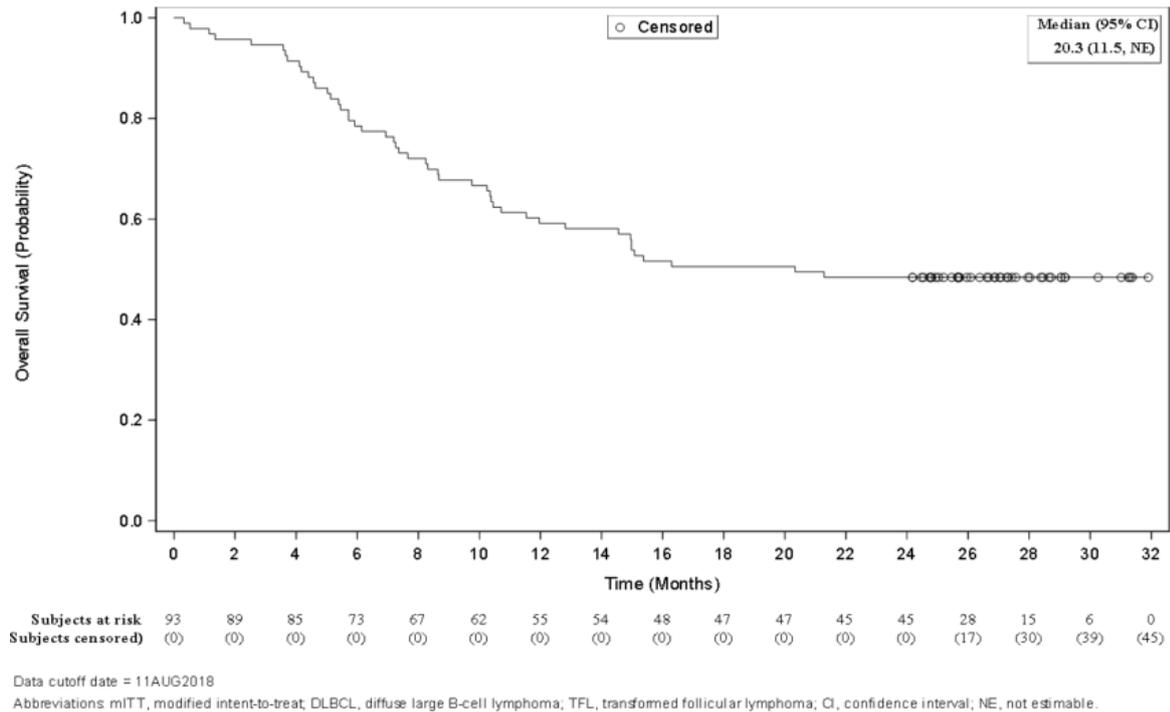


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysesets

CI: Confidence Interval; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); mITT: Modified Intention to Treat; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom

Tabelle 4-47: Sensitivitätsanalyse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL (N=81)	TFL (N=21)	PMBCL (N=9)	DLBCL+TFL (N=102)	Gesamt (N=111)
Verstorbene Patienten, n (%)	46 (56,8)	9 (42,9)	3 (33,3)	55 (53,9)	58 (52,3)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	35 (43,2)	12 (57,1)	6 (66,7)	47 (46,1)	53 (47,7)
KM-Median OS [95%-KI], Monate	15,7 [11,1; NE]	NR [10,5; NE]	NR [2,9; NE]	16,0 [11,4; NE]	17,4 [11,6; NE]
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>					
Monat 3	95,1 [87,4; 98,1]	76,2 [51,9; 89,3]	88,9 [43,3; 98,4]	91,2 [83,7; 95,3]	91,0 [83,9; 95,0]
Monat 6	81,5 [71,2; 88,4]	76,2 [51,9; 89,3]	88,9 [43,3; 98,4]	80,4 [71,3; 86,9]	81,1 [72,5; 87,2]
Monat 9	66,7 [55,3; 75,8]	76,2 [51,9; 89,3]	77,8 [36,5; 93,9]	68,6 [58,7; 76,7]	69,4 [59,9; 77,0]

Parameter	DLBCL (N=81)	TFL (N=21)	PMBCL (N=9)	DLBCL+TFL (N=102)	Gesamt (N=111)
Monat 12	56,8 [45,3; 66,7]	66,7 [42,5; 82,5]	66,7 [28,2; 87,8]	58,8 [48,6; 67,7]	59,5 [49,7; 67,9]
Monat 15	51,9 [40,5; 62,1]	66,7 [42,5; 82,5]	66,7 [28,2; 87,8]	54,9 [44,8; 63,9]	55,9 [46,1; 64,5]
Monat 18	45,7 [34,6; 56,1]	57,1 [33,8; 74,9]	66,7 [28,2; 87,8]	48,0 [38,1; 57,3]	49,5 [40,0; 58,4]
Monat 24	43,2 [32,3; 53,6]	57,1 [33,8; 74,9]	66,7 [28,2; 87,8]	46,1 [36,2; 55,4]	47,7 [38,2; 56,7]
Cut-off-Datum: 11. August 2018					
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der zensierten Patienten; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); TFL: Transformiertes folliculäres Lymphom					

Die Ergebnisse des FAS sind konsistent mit den Ergebnissen des mITT-Analysis-Sets. Die mediane Dauer des OS im FAS betrug für die DLBCL-Patienten 15,7 Monate (95%-KI: [11,1; NE]), für die Population DLBCL+TFL 16,0 Monate (95%-KI: [11,4; NE]) und für die Gesamtpopulation 17,4 Monate (95%-KI: [11,6; NE]). Für die Populationen TFL und PMBCL wurde das mediane OS im FAS nicht erreicht (95%-KI: [10,5; NE] bzw. [2,9; NE]). Die Wahrscheinlichkeit, nach 6, 12 und 24 Monaten noch am Leben zu sein, betrug für die Population DLBCL 81,5%, 56,8% und 43,2%, für TFL 76,2%, 66,7% und 57,1%, für PMBCL 88,9%, 66,7% und 66,7%, für DLBCL+TFL 80,4%, 58,8% und 46,1% und für die Gesamtpopulation 81,1%, 59,5% und 47,7%. Insgesamt wurden 58 (52,3%) Todesfälle verzeichnet.

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

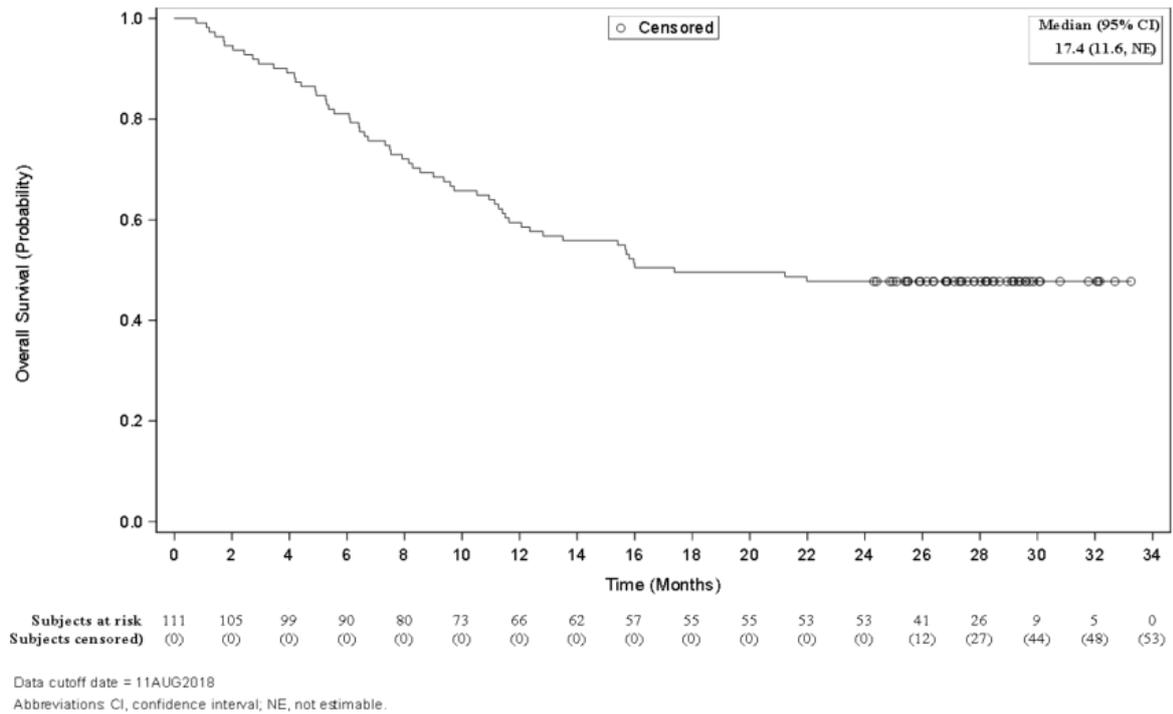


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

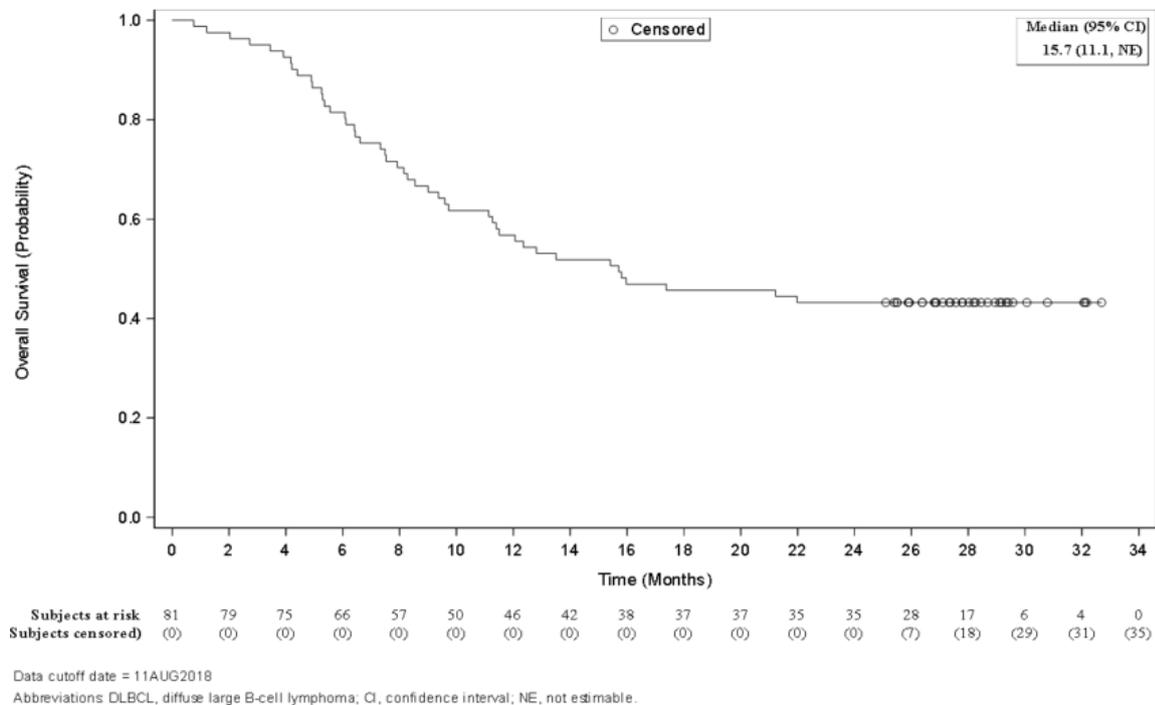


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

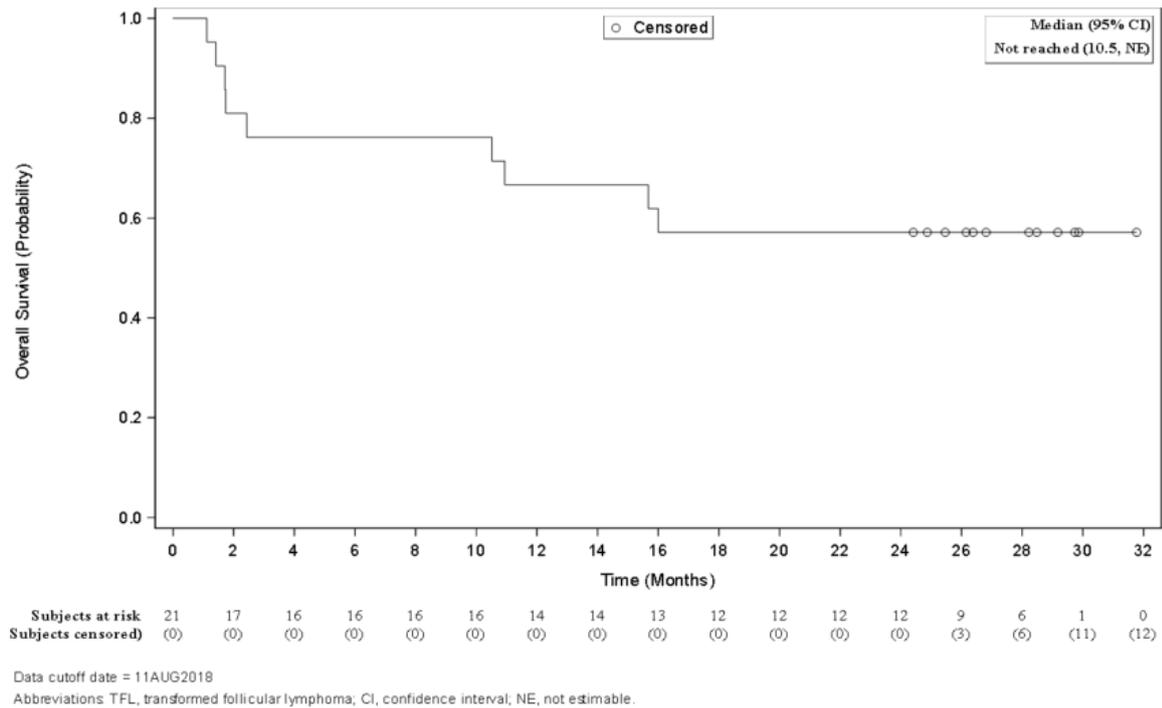


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom

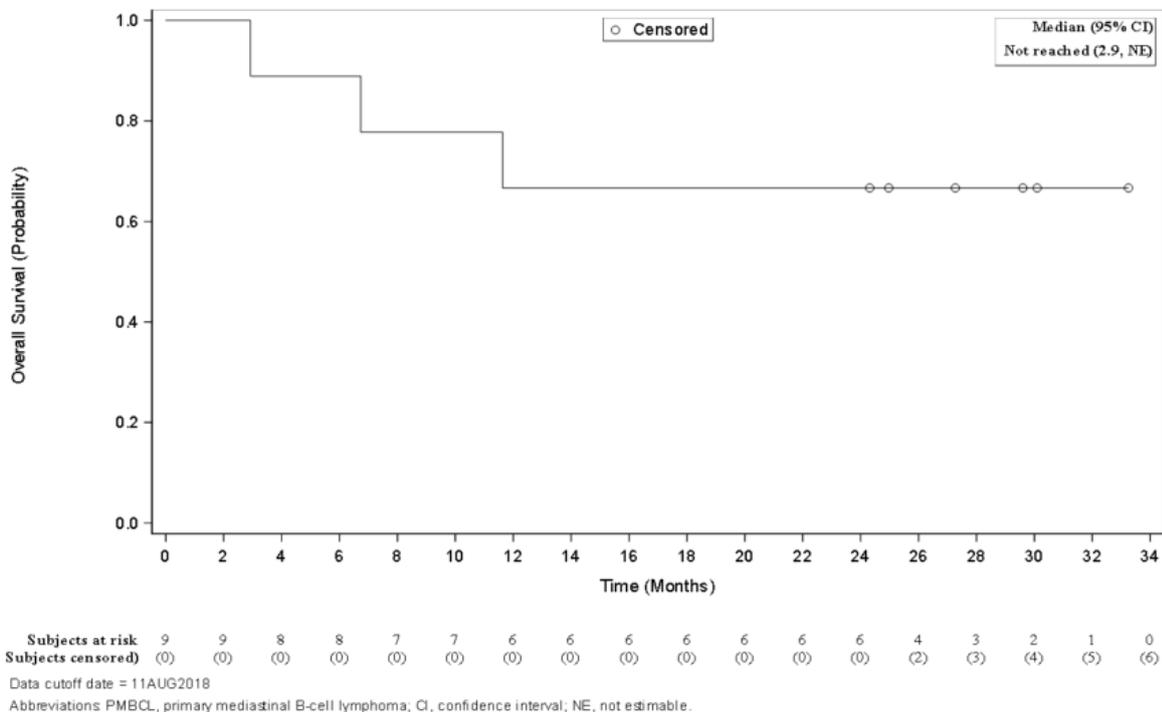


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)

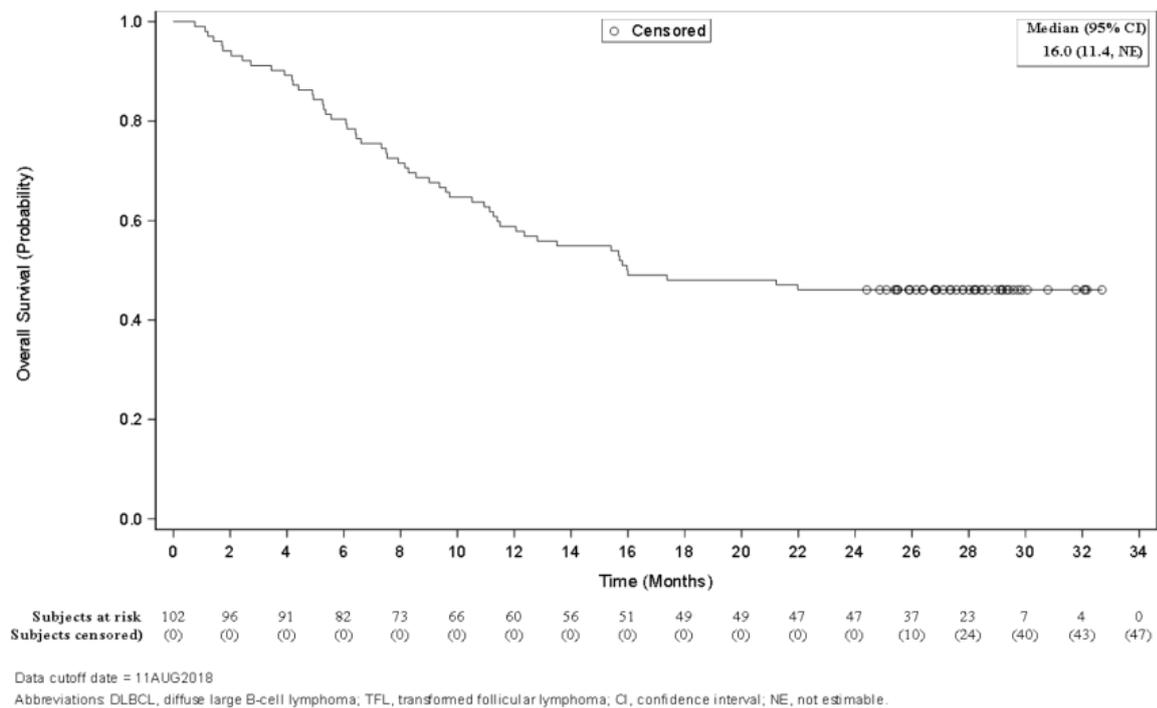


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom

Zusätzlich sind in den beiden folgenden Tabellen jeweils eine Übersicht über die in der ZUMA-1 aufgetretenen Todesfälle bis zum Cut-off-Datum 11. August 2018 dargestellt.

Tabelle 4-48: Übersicht über die Todesfälle der mit Axi-Cel behandelten Patienten – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL (N=77)	TFL (N=16)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
Verstorbene Patienten, n (%)	42 (54,5)	6 (37,5)	2 (25,0)	48 (51,6)	50 (49,5)
<i>Primäre Todesursache</i>					
UE	1 (1,3)	2 (12,5)	0 (0)	3 (3,2)	3 (3,0)
Progrediente Erkrankung	39 (50,6)	3 (18,8)	1 (12,5)	42 (45,16)	43 (42,6)
Sekundäre Malignität	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0,0)
Andere ^a	2 (2,6)	1 (6,3)	1 (12,5)	3 (3,2)	4 (4,0)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0,0)
<p>Hinweis: Todesfälle aufgrund von progredienter Erkrankung, die aber als ein Lymphom Grad 5 kodiert wurden, wurden als eine progrediente Erkrankung gezählt.</p> <p>a: Die Patienten, die unter „Andere“ kodiert sind, starben nach einer Krankheitsprogression und anschließender Antikrebs-Therapie.</p> <p>Cut-off-Datum: 11. August 2018</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der zensierten Patienten; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

Von den insgesamt 101 mit Axi-Cel behandelten Patienten verstarben bis zum Cut-off-Datum (11. August 2018) im mITT-Analysis-Set insgesamt 50 Patienten (49,5%). Der häufigste Grund war die Progression der Erkrankung mit insgesamt 43 (42,6%) Todesfällen. Durch unerwünschte Ereignisse verstarben insgesamt 3,0% der Patienten und weitere 4,0% verstarben nach einer Krankheitsprogression und anschließender Antikrebs-Therapie.

Zusätzlich werden nachfolgend die Ergebnisse anhand des FAS dargestellt (Sensitivitätsanalyse).

Tabelle 4-49: Übersicht über die Todesfälle der in die Studie eingeschlossenen Patienten – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL (N=81)	TFL (N=21)	PMBCL (N=9)	DLBCL+TFL (N=102)	Gesamt (N=111)
Verstorbene Patienten, n (%)	46 (56,8)	9 (42,9)	3 (33,3)	55 (57,8)	58 (55,9)
<i>Primäre Todesursache</i>					
UE	1 (1,2)	3 (14,3)	0 (0)	4 (3,9)	4 (3,6)
Progrediente Erkrankung	42 (51,9)	5 (23,8)	2 (22,2)	47 (46,1)	49 (44,1)
Sekundäre Malignität	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Andere ^a	3 (3,7)	1 (4,8)	1 (11,1)	4 (3,9)	5 (4,5)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hinweis: Todesfälle aufgrund von progredienter Erkrankung, die aber als ein Lymphom Grad 5 kodiert wurden, wurden als eine progrediente Erkrankung gezählt					
a: Die Patienten, die unter „Andere“ kodiert sind, starben nach einer Krankheitsprogression und anschließender Antikrebs-Therapie.					
Cut-off-Datum: 11. August 2018					
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der zensierten Patienten; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse im FAS sind konsistent mit den Ergebnissen des mITT-Analysis-Sets. Von den 111 in ZUMA-1 eingeschlossenen Patienten verstarben 58 (55,9%). Wie auch im mITT-Analysis-Set war die häufigste Todesursache die Progression der Grunderkrankung mit insgesamt 49 (44,1%) Todesfällen. Weitere 4,5% verstarben nach einer Krankheitsprogression und anschließender Antikrebs-Therapie und weitere 3,6% durch UE.

Datenschnitt: 11. August 2021

Tabelle 4-50: Ergebnisse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL (N=77)	TFL (N=16)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
Verstorbene Patienten, n (%)	49 (63,6)	8 (50,0)	2 (25,0)	57 (61,3)	59 (58,4)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	28 (36,4)	8 (50,0)	6 (75,0)	36 (38,7)	42 (41,6)
KM-Median OS [95%-KI], Monate	15,4 [10,4; 45,7]	63,4 [10,3; NE]	NR [4,9; NE]	20,3 [11,5; 48,6]	25,8 [12,8; NE]

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

Parameter	DLBCL (N=77)	TFL (N=16)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>					
Monat 3	96,1 [88,4; 98,7]	87,5 [58,6; 96,7]	100,0 [NE; NE]	94,6 [87,6; 97,7]	95,0 [88,5; 97,9]
Monat 6	76,6 [65,5; 84,6]	87,5 [58,6; 96,7]	87,5 [38,7; 98,1]	78,5 [68,7; 85,6]	79,2 [69,9; 85,9]
Monat 9	63,6 [51,9; 73,3]	87,5 [58,6; 96,7]	87,5 [38,7; 98,1]	67,7 [57,2; 76,2]	69,3 [59,3; 77,3]
Monat 12	55,8 [44,1; 66,1]	75,0 [46,3; 89,8]	75,0 [31,5; 93,1]	59,1 [48,5; 68,3]	60,4 [50,2; 69,2]
Monat 15	50,6 [39,0; 61,1]	68,8 [40,5; 85,6]	75,0 [31,5; 93,1]	53,8 [43,1; 63,3]	55,4 [45,2; 64,5]
Monat 18	48,1 [36,6; 58,6]	62,5 [34,9; 81,1]	75,0 [31,5; 93,1]	50,5 [40,0; 60,2]	52,5 [42,3; 61,7]
Monat 24	45,5 [34,1; 56,1]	62,5 [34,9; 81,1]	75,0 [31,5; 93,1]	48,4 [37,9; 58,1]	50,5 [40,4; 59,7]
Monat 30	44,2 [32,9; 54,8]	62,5 [34,9; 81,1]	75,0 [31,5; 93,1]	47,3 [36,9; 57,0]	49,5 [39,4; 58,8]
Monat 36	41,6 [30,5; 52,2]	56,3 [29,5; 76,2]	75,0 [31,5; 93,1]	44,1 [33,9; 53,8]	46,5 [36,6; 55,9]
Monat 42	40,3 [29,3; 50,9]	56,3 [29,5; 76,2]	75,0 [31,5; 93,1]	43,0 [32,8; 52,8]	45,5 [35,6; 54,9]
Monat 48	37,7 [27,0; 48,3]	56,3 [29,5; 76,2]	75,0 [31,5; 93,1]	40,9 [30,8; 50,6]	43,6 [33,8; 52,9]
Monat 54	36,4 [25,8; 47,0]	56,3 [29,5; 76,2]	75,0 [31,5; 93,1]	39,8 [29,9; 49,5]	42,6 [32,8; 51,9]
Monat 60	36,4 [25,8; 47,0]	56,3 [29,5; 76,2]	75,0 [31,5; 93,1]	39,8 [29,9; 49,5]	42,6 [32,8; 51,9]
Cut-off-Datum: 11. August 2021					
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der zensierten Patienten; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom					

Die mediane Dauer des OS lag für die Patienten des mITT-Analysis-Sets bei 25,8 Monaten (95%-KI: [12,8; NE]). Die mediane Dauer des OS für Patienten mit einem PMBCL wurde noch nicht erreicht, während die mediane Dauer des OS für Patienten mit DLBCL oder TFL bei 15,4 Monaten (95%-KI: [10,4; 45,7]) bzw. 63,4 Monaten (95%-KI: [10,3; NE]) lag.

Die Wahrscheinlichkeit, nach 12, 24, 36, 48 bzw. 60 Monaten noch am Leben zu sein (alle Patienten), betrug 60,4%, 50,5%, 46,5%, 43,6% bzw. 42,6%.

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt:

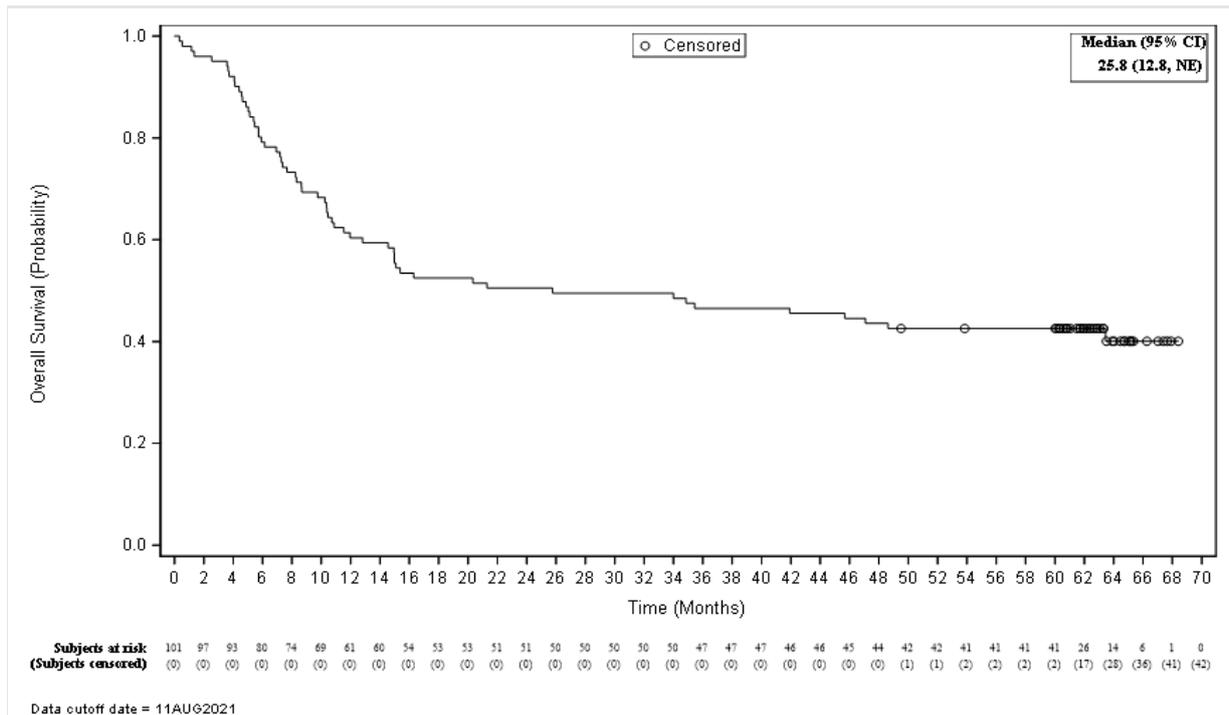


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – alle Patienten des mITT-Analysesets

CI: Confidence Interval; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

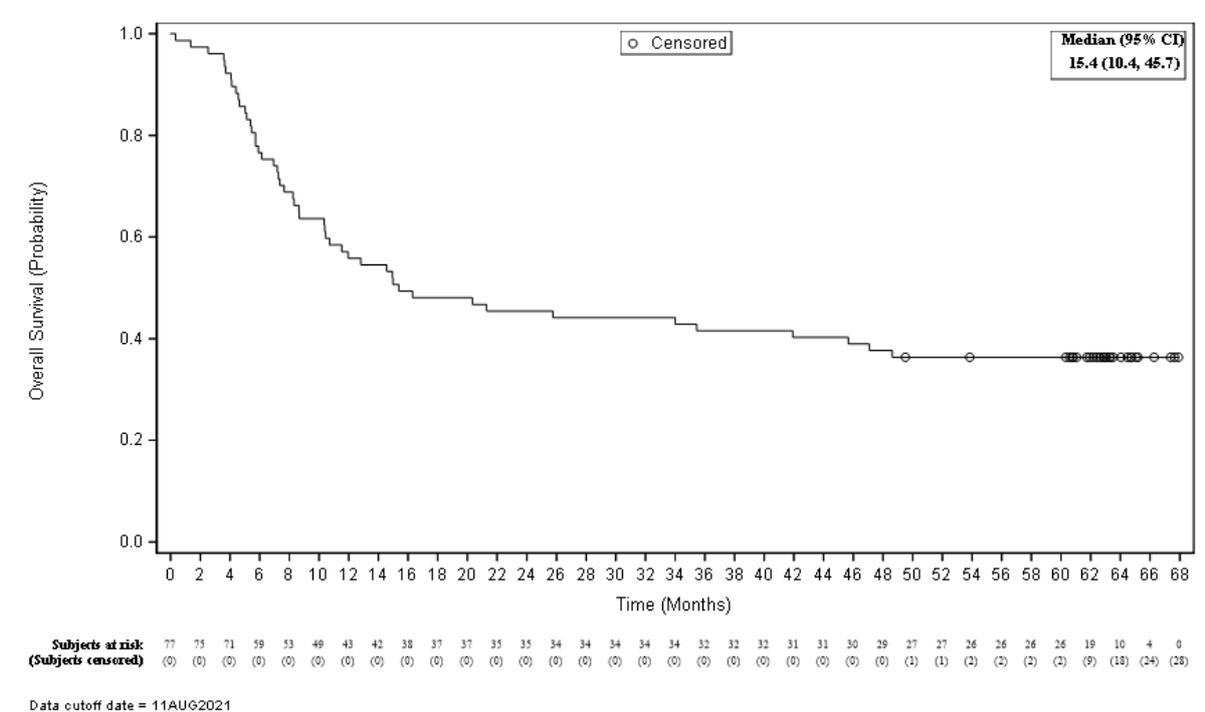


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – DLBCL-Patienten des mITT-Analysesets

CI: Confidence Interval; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); mITT: Modified Intention to Treat; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

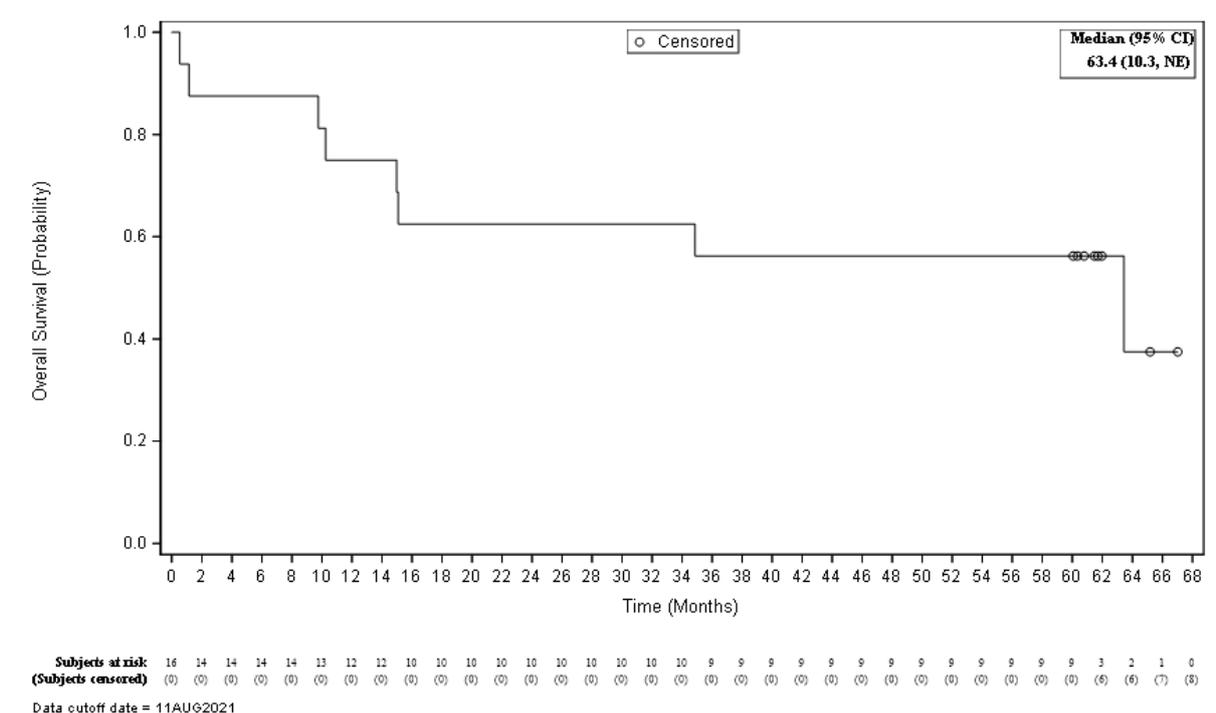


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; mITT: Modified Intention to Treat; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom

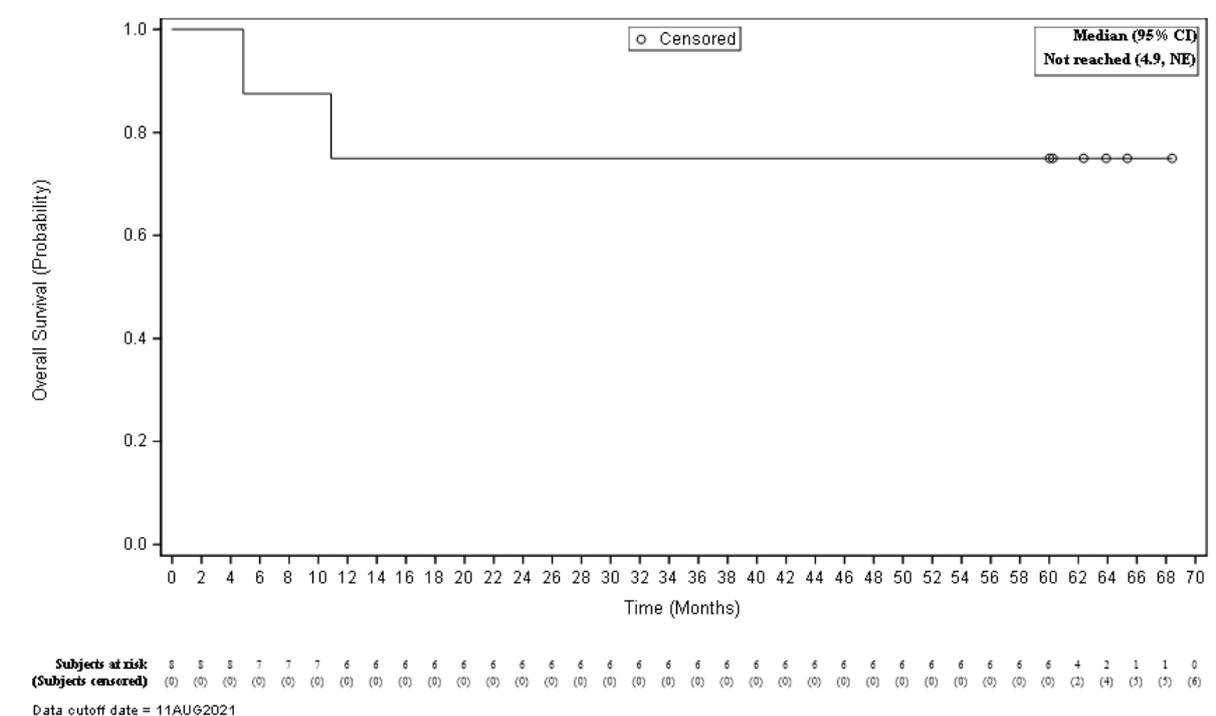


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); mITT: Modified Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)

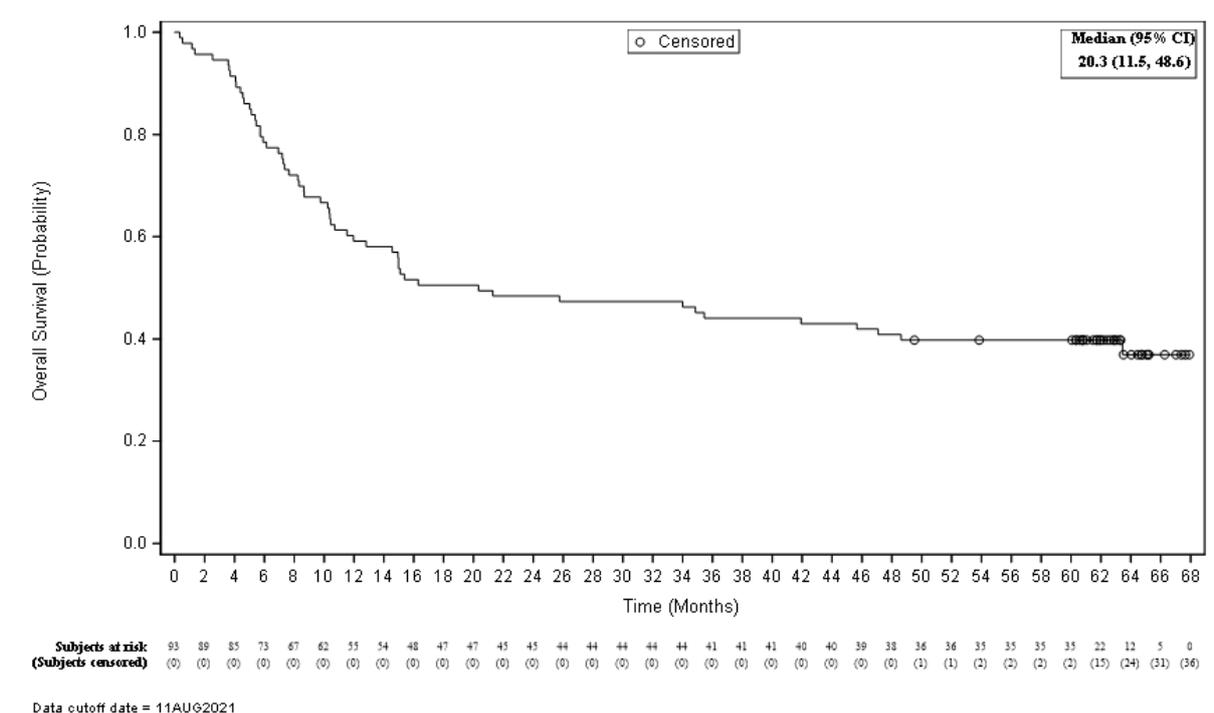


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); mITT: Modified Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom

Zusätzlich werden nachfolgend die Ergebnisse anhand des FAS dargestellt (Sensitivitätsanalyse).

Tabelle 4-51: Sensitivitätsanalyse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL (N=81)	TFL (N=21)	PMBCL (N=9)	DLBCL+TFL (N=102)	Gesamt (N=111)
Verstorbene Patienten	53 (65,4)	11 (52,4)	3 (33,3)	64 (62,7)	67 (60,4)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	28 (34,6)	10 (47,6)	6 (66,7)	38 (37,3)	44 (39,6)
KM-Median OS [95%-KI], Monate	15,7 [11,1; 36,2]	64,1 [10,5; NE]	NR [2,9; NE]	16,0 [11,4; 46,7]	17,4 [11,6; 49,5]
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>					
Monat 3	95,1 [87,4; 98,1]	76,2 [51,9; 89,3]	88,9 [43,3; 98,4]	91,2 [83,7; 95,3]	91,0 [83,9; 95,0]
Monat 6	81,5 [71,2; 88,4]	76,2 [51,9; 89,3]	88,9 [43,3; 98,4]	80,4 [71,3; 86,9]	81,1 [72,5; 87,2]
Monat 9	66,7 [55,3; 75,8]	76,2 [51,9; 89,3]	77,8 [36,5; 93,9]	68,6 [58,7; 76,7]	69,4 [59,9; 77,0]

Parameter	DLBCL (N=81)	TFL (N=21)	PMBCL (N=9)	DLBCL+TFL (N=102)	Gesamt (N=111)
Monat 12	56,8 [45,3; 66,7]	66,7 [42,5; 82,5]	66,7 [28,2; 87,8]	58,8 [48,6; 67,7]	59,5 [49,7; 67,9]
Monat 15	51,9 [40,5; 62,1]	66,7 [42,5; 82,5]	66,7 [28,2; 87,8]	54,9 [44,8; 63,9]	55,9 [46,1; 64,5]
Monat 18	45,7 [34,6; 56,1]	57,1 [33,8; 74,9]	66,7 [28,2; 87,8]	48,0 [38,1; 57,3]	49,5 [40,0; 58,4]
Monat 24	43,2 [32,3; 53,6]	57,1 [33,8; 74,9]	66,7 [28,2; 87,8]	46,1 [36,2; 55,4]	47,7 [38,2; 56,7]
Monat 30	42,0 [31,2; 52,4]	57,1 [33,8; 74,9]	66,7 [28,2; 87,8]	45,1 [35,3; 54,4]	46,8 [37,4; 55,8]
Monat 36	40,7 [30,0; 51,2]	52,4 [29,7; 70,9]	66,7 [28,2; 87,8]	43,1 [33,4; 52,5]	45,0 [35,6; 54,0]
Monat 42	39,5 [28,9; 49,9]	52,4 [29,7; 70,9]	66,7 [28,2; 87,8]	42,2 [32,5; 51,5]	44,1 [34,8; 53,1]
Monat 48	35,8 [25,6; 46,1]	52,4 [29,7; 70,9]	66,7 [28,2; 87,8]	39,2 [29,8; 48,5]	41,4 [32,2; 50,4]
Monat 54	34,6 [24,5; 44,9]	52,4 [29,7; 70,9]	66,7 [28,2; 87,8]	38,2 [28,9; 47,5]	40,5 [31,4; 49,5]
Monat 60	34,6 [24,5; 44,9]	52,4 [29,7; 70,9]	66,7 [28,2; 87,8]	38,2 [28,9; 47,5]	40,5 [31,4; 49,5]

Cut-off-Datum: 11. August 2021
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der zensierten Patienten; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind konsistent mit den Ergebnissen der primären Analyse. Die mediane Dauer des OS lag für die Patienten des FAS bei 17,4 Monaten (95%-KI: [11,6; 49,5]). Die Wahrscheinlichkeit, nach 12, 24, 36, 48 bzw. 60 Monaten noch am Leben zu sein, betrug 59,5%, 47,7%, 45,0%, 41,4% bzw. 40,5%.

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt:

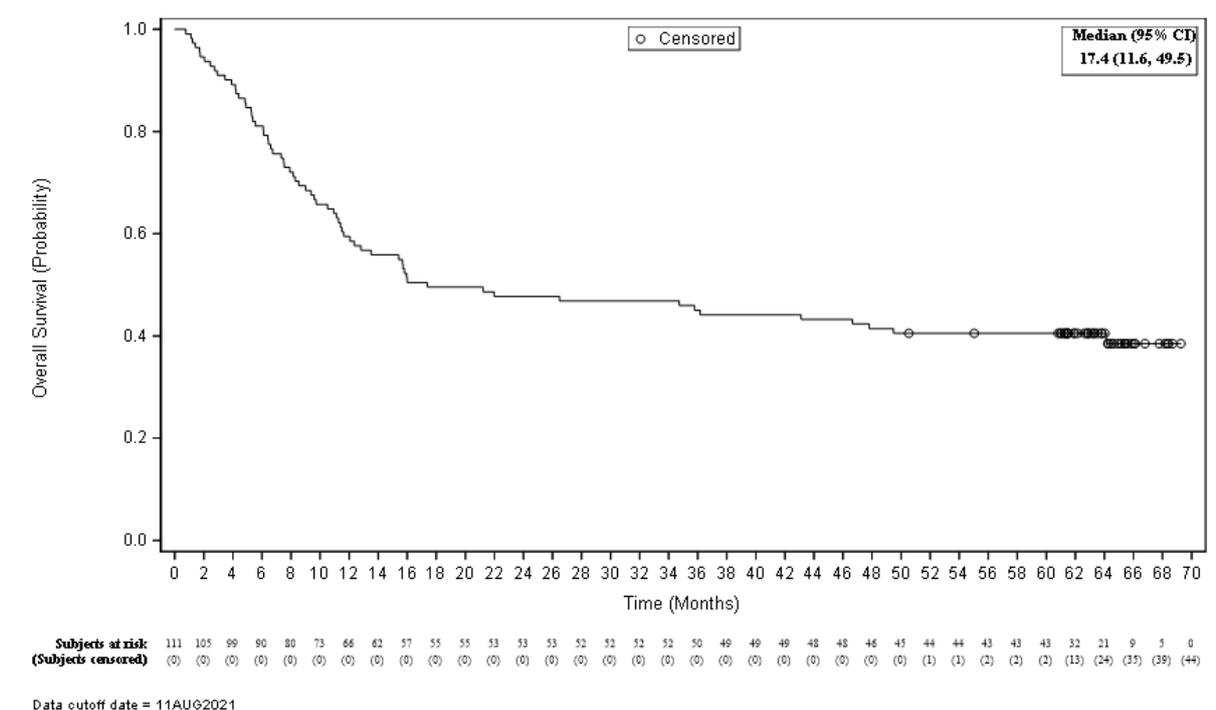


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse)
CI: Confidence Interval; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

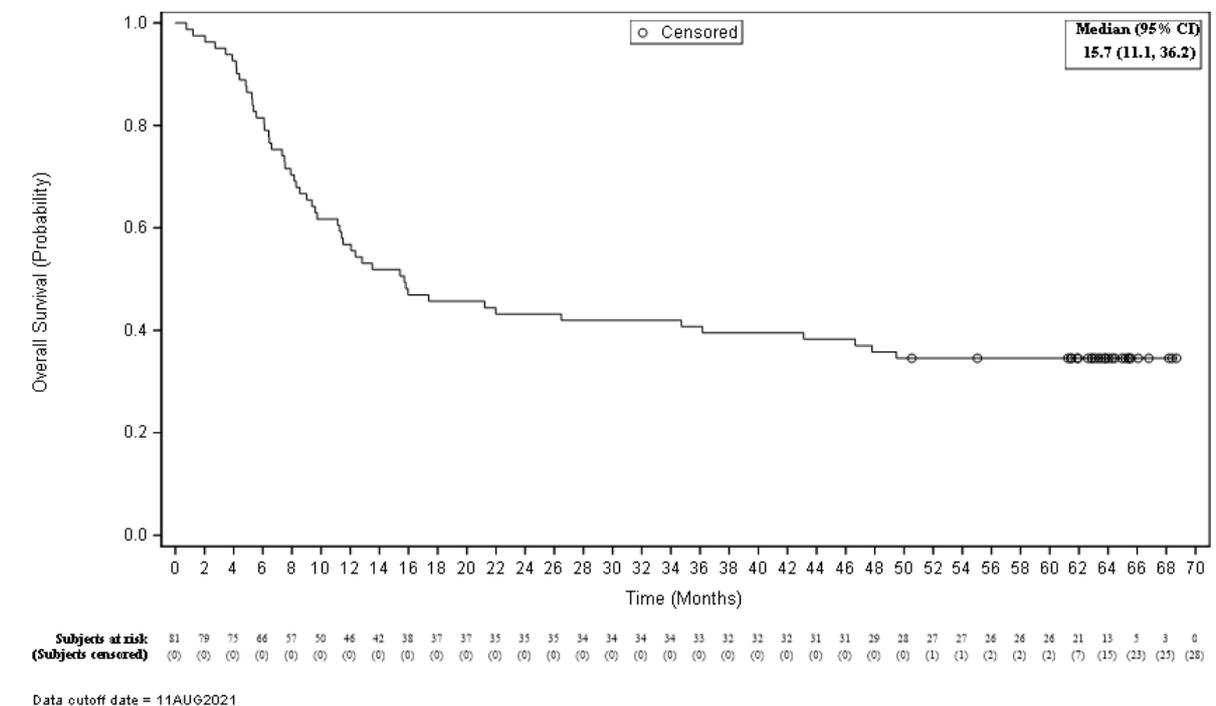


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – DLBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse)
CI: Confidence Interval; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

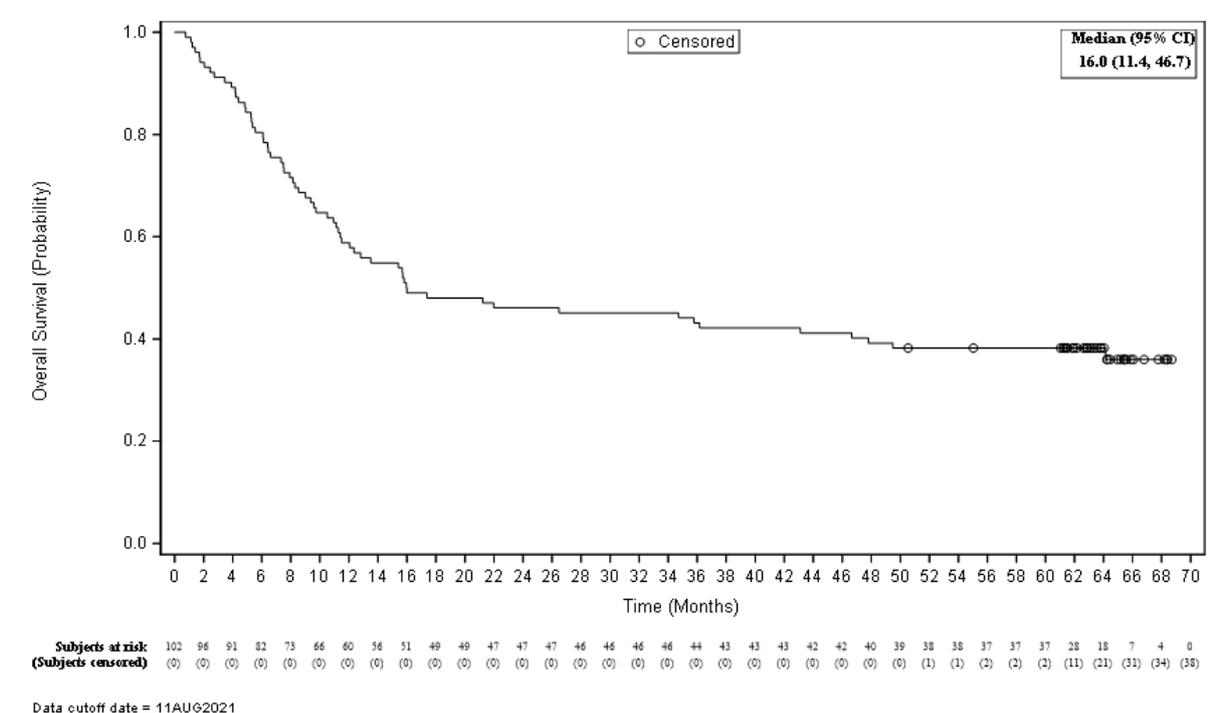


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse)

CI: Confidence Interval; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom

Zusätzlich ist in Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53 jeweils eine Übersicht über die in der ZUMA-1 aufgetretenen Todesfälle dargestellt.

Tabelle 4-52: Übersicht über die Todesfälle der mit Axi-Cel behandelten Patienten – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL (N=77)	TFL (N=16)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
Verstorbene Patienten, n (%)	49 (63,6)	8 (50,0)	2 (25,0)	57 (61,3)	59 (58,4)
<i>Primäre Todesursache</i>					
UE	1 (1,3)	3 (18,8)	0 (0)	4 (4,3)	4 (4,0)
Progrediente Erkrankung	44 (57,1)	2 (12,5)	0 (0)	46 (49,5)	46 (45,5)
Sekundäre Malignität	0 (0)	1 (6,3)	0 (0)	1 (1,1)	1 (1,0)
Andere ^a	4 (5,2)	2 (12,5)	2 (25,0)	6 (6,5)	8 (7,9)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<p>Hinweis: Todesfälle aufgrund von progredienter Erkrankung, die aber als ein Lymphom Grad 5 kodiert wurden, wurden als eine progrediente Erkrankung gezählt.</p> <p>a: Die Patienten, die unter „Andere“ kodiert sind, starben nach einer Krankheitsprogression und anschließender Antikrebs-Therapie.</p> <p>Cut-off-Datum: 11. August 2021</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der zensierten Patienten; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

Von den insgesamt 101 mit Axi-Cel behandelten Patienten verstarben bis zum letzten Cut-off-Datum (11. August 2021) insgesamt 59 Patienten (58,4%). Der häufigste Grund war die Progression der Erkrankung (45,5%). Zusätzlich werden nachfolgend die Ergebnisse anhand des FAS dargestellt (Sensitivitätsanalyse).

Tabelle 4-53: Übersicht über die Todesfälle der in die Studie eingeschlossenen Patienten – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL (N=81)	TFL (N=21)	PMBCL (N=9)	DLBCL+TFL (N=102)	Gesamt (N=111)
Verstorbene Patienten, n (%)	53 (65,4)	11 (52,4)	3 (33,3)	64 (62,7)	67 (60,4)
<i>Primäre Todesursache</i>					
UE	1 (1,2)	4 (19,0)	0 (0)	5 (4,9)	5 (4,5)
Progrediente Erkrankung	47 (58,0)	4 (19,0)	1 (11,1)	51 (50,0)	52 (46,8)
Sekundäre Malignität	0 (0)	1 (4,8)	0 (0)	1 (1)	1 (0,9)
Andere ^a	5 (6,2)	2 (9,5)	2 (22,2)	7 (6,9)	9 (8,1)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hinweis: Todesfälle aufgrund von progredienter Erkrankung, die aber als ein Lymphom Grad 5 kodiert wurden, wurden als eine progrediente Erkrankung gezählt					
a: Die Patienten, die unter „Andere“ kodiert sind, starben nach einer Krankheitsprogression und anschließender Antikrebs-Therapie.					
Cut-off-Datum: 11. August 2021					
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der zensierten Patienten; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind konsistent mit den Ergebnissen der primären Analyse. Von den 111 in die ZUMA-1 eingeschlossenen Patienten verstarben 67 (60,4%). Auch in dieser Analyse ist in häufigste Todesursache die Progression der Grunderkrankung.

Als ergänzende Analyse wird das Gesamtüberleben in Tabelle 4-54 und Tabelle 4-55 anhand des FAS ohne Patienten mit einer wiederholten Behandlung mit Axi-Cel für Phase 2 bzw. Phase 1 dargestellt.

Tabelle 4-54: Ergänzende Analyse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – weitere Untersuchungen, Patienten ohne Re-Therapie mit Axi-Cel (Full-Analysis-Set, Phase 2)

Parameter	DLBCL (N=72)	TFL (N=20)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=92)	Gesamt (N=100)
Verstorbene Patienten	46 (64)	10 (50)	2 (25)	56 (61)	58 (58)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	26 (36)	10 (50)	6 (75)	36 (39)	42 (42)
KM-Median OS [95%-KI], Monate	15,6 [9,7; 36,2]	64,1 [2,4; NE]	NR [2,9; NE]	15,9 [11,3; 64,1]	19,7 [11,4; NE]

Parameter	DLBCL (N=72)	TFL (N=20)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=92)	Gesamt (N=100)
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>					
Monat 3	94,4 [85,9; 97,9]	75,0 [50,0; 88,7]	87,5 [38,7; 98,1]	90,2 [82,0; 94,8]	90,0 [82,2; 94,5]
Monat 6	79,2 [67,8; 86,9]	75,0 [50,0; 88,7]	87,5 [38,7; 98,1]	78,3 [68,4; 85,4]	79,0 [69,6; 85,8]
Monat 9	65,3 [53,1; 75,0]	75,0 [50,0; 88,7]	75,0 [31,5; 93,1]	67,4 [56,8; 75,9]	68,0 [57,9; 76,2]
Monat 12	55,6 [43,4; 66,1]	65,0 [40,3; 81,5]	75,0 [31,5; 93,1]	57,6 [46,9; 66,9]	59,0 [48,7; 67,9]
Monat 15	51,4 [39,3; 62,2]	65,0 [40,3; 81,5]	75,0 [31,5; 93,1]	54,3 [43,6; 63,9]	56,0 [45,7; 65,1]
Monat 18	44,4 [32,8; 55,4]	60,0 [35,7; 77,6]	75,0 [31,5; 93,1]	47,8 [37,3; 57,6]	50,0 [39,9; 59,3]
Monat 24	43,1 [31,5; 54,1]	60,0 [35,7; 77,6]	75,0 [31,5; 93,1]	46,7 [36,3; 56,5]	49,0 [38,9; 58,3]
Monat 30	41,7 [30,2; 52,7]	60,0 [35,7; 77,6]	75,0 [31,5; 93,1]	45,7 [35,3; 55,4]	48,0 [37,9; 57,4]
Monat 36	40,3 [29,0; 51,3]	55,0 [31,3; 73,5]	75,0 [31,5; 93,1]	43,5 [33,2; 53,3]	46,0 [36,0; 55,4]
Monat 42	38,9 [27,7; 49,9]	55,0 [31,3; 73,5]	75,0 [31,5; 93,1]	42,4 [32,2; 52,2]	45,0 [35,1; 54,4]
Monat 48	36,1 [25,2; 47,1]	55,0 [31,3; 73,5]	75,0 [31,5; 93,1]	40,2 [30,2; 50,0]	43,0 [33,2; 52,4]
Monat 54	36,1 [25,2; 47,1]	55,0 [31,3; 73,5]	75,0 [31,5; 93,1]	40,2 [30,2; 50,0]	43,0 [33,2; 52,4]
Monat 60	36,1 [25,2; 47,1]	55,0 [31,3; 73,5]	75,0 [31,5; 93,1]	40,2 [30,2; 50,0]	43,0 [33,2; 52,4]
Cut-off-Datum: 11. August 2021					
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der zensierten Patienten; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom					

Die Ergebnisse der Analyse ohne Patienten nach einer wiederholten Behandlung mit Axi-Cel sind konsistent mit den Ergebnissen der Analyse mit allen Patienten. Die mediane Dauer des OS lag für die Patienten des FAS ohne re-therapierte Patienten mit Axi-Cel bei 19,7 Monaten (95%-KI: [11,4; NE]). Die Wahrscheinlichkeit, nach 12, 24, 36, 48 bzw. 60 Monaten noch am Leben zu sein, betrug 59,0%, 49,0%, 46,0%, 43,0% bzw. 43,0%.

Tabelle 4-55: Ergänzende Analyse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – weitere Untersuchungen, Patienten ohne Re-Therapie mit Axi-Cel (Full-Analysis-Set, Phase 1

Parameter	Phase 1 (N=7)
Verstorbene Patienten	5 (71)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	2 (29)
KM-Median OS [95%-KI], Monate	8,9 [1,1; NE]
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>	
Monat 3	71,4 [25,8; 92,0]
Monat 6	57,1 [17,2; 83,7]
Monat 9	42,9 [9,8; 73,4]
Monat 12	42,9 [9,8; 73,4]
Monat 15	42,9 [9,8; 73,4]
Monat 18	42,9 [9,8; 73,4]
Monat 24	42,9 [9,8; 73,4]
Monat 30	42,9 [9,8; 73,4]
Monat 36	42,9 [9,8; 73,4]
Monat 42	42,9 [9,8; 73,4]
Monat 48	42,9 [9,8; 73,4]
Monat 54	28,6 [4,1; 61,2]
Monat 60	28,6 [4,1; 61,2]
Cut-off-Datum: 11. August 2021	
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der zensierten Patienten; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)	

Die mediane Dauer des OS lag für die Patienten in der Phase 1 ohne Patienten mit einer wiederholten Behandlung mit Axi-Cel (FAS) bei 8,9 Monaten (95%-KI: [1,1; NE]). Die Wahrscheinlichkeit, nach 12, 24, 36, 48 bzw. 60 Monaten noch am Leben zu sein, betrug 42,9%, 42,9%, 42,9%, 42,9% bzw. 28,6%.

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt:

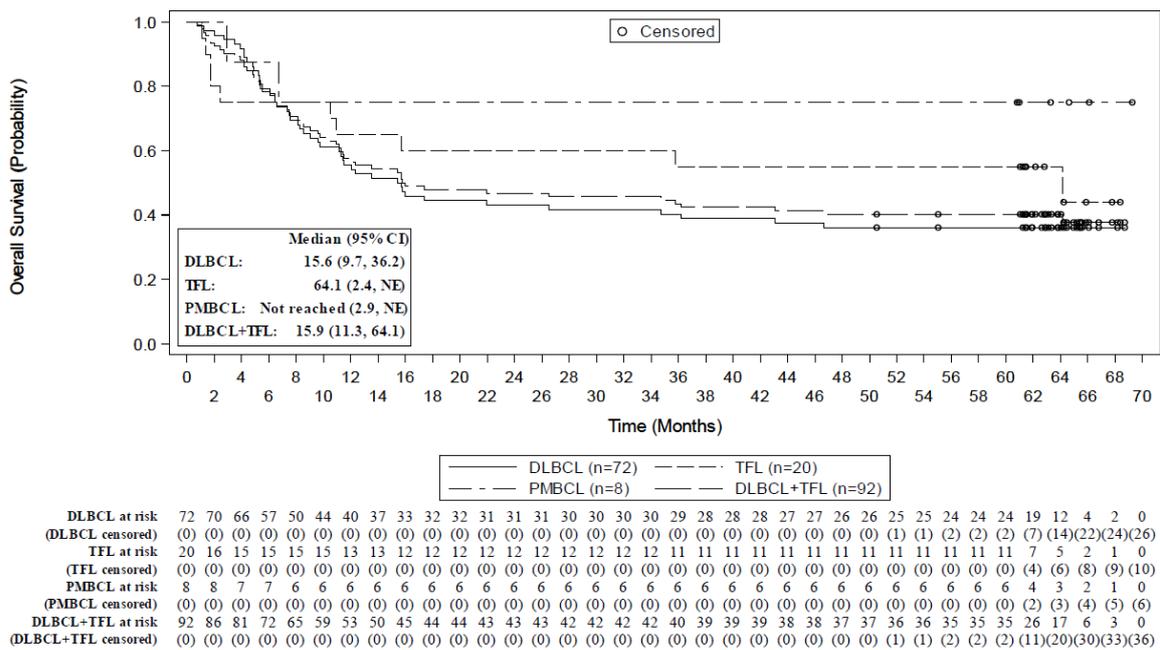


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – Full-Analysis-Set ohne Re-therapierte Patienten mit Axi-Cel, Phase 2

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom

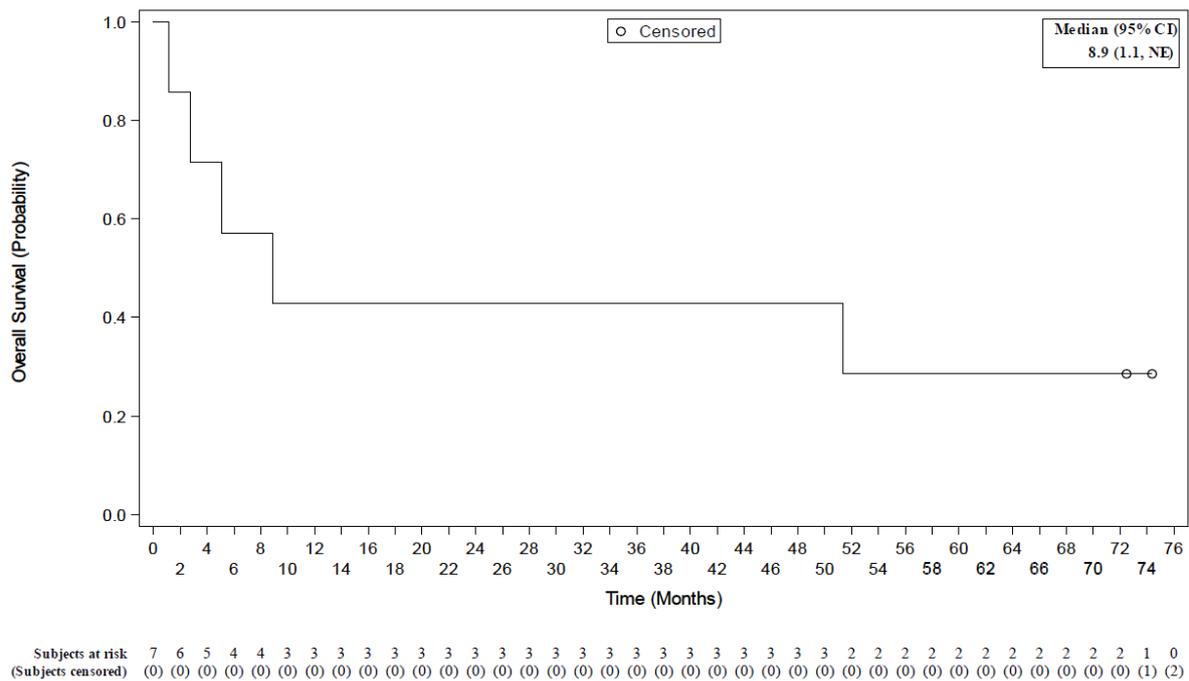


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – Full-Analysis-Set ohne Re-therapierte Patienten mit Axi-Cel, Phase 1

CI: Confidence Interval; Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-1	<p>Das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) war definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von Axi-Cel und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Patienten, welche die Kriterien für eine Krankheitsprogression bis zum Cut-off-Datum (11. August 2018) nicht erfüllten, wurden zum Tag ihrer letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung zensiert. Das PFS wurde unter Verwendung von Krankheitsbeurteilungen abgeleitet, die in der Studie vor Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie (mit Ausnahme von autologer Stammzelltransplantation) erhoben wurden. Die Ableitung des PFS schließt Krankheitsbeurteilungen aus, die nach einer erneuten Behandlung mit Axi-Cel durchgeführt wurden.</p> <p>Für das PFS werden Kaplan-Meier-Kurven sowie die entsprechenden Schätzer und 95%-Konfidenzintervalle dargestellt. Der Anteil an lebenden und progressionsfreien Patienten wird in 3-Monats-Intervallen geschätzt. Die Anzahl an zensierten Patienten sowie die Gründe für die Zensierung werden zusammengefasst.</p> <p>Die PFS-Analysen werden sowohl für die Beurteilung durch den Prüfarzt als auch für die zentrale Beurteilung (Sensitivitätsanalyse) vorgenommen, beides basierend auf den IWG 2007-Kriterien [9].</p> <p>PFS im Full-Analysis-Set war definiert zwischen dem Tag der Leukapherese und Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Die Analysen zu PFS wurden basierend auf dem mITT-Analyse-Set und dem Full-Analysis-Set durchgeführt.</p> <p>Im Anhang 4-G befinden sich weitere Analysen zum letzten Update vom 11. August 2021. Da diese auf Daten basieren, die nach Monat 24 bis zum Progress gemäß institutionellen/lokalen Richtlinien und nicht standardisiert über eine Protokollvorgabe erfasst wurden, werden diese als weniger valide angesehen und somit nur ergänzend dargestellt.</p>
<p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; IWG: International Working Group; mITT: Modified Intention to Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei der pivotalen Studie ZUMA-1 um eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ als möglicherweise hoch verzerrt. Dargestellt werden die Ergebnisse zum Datenschnitt 11. August 2018. Im Anhang 4-G befinden sich ergänzende Analysen zum letzten Update vom 11. August 2021.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)

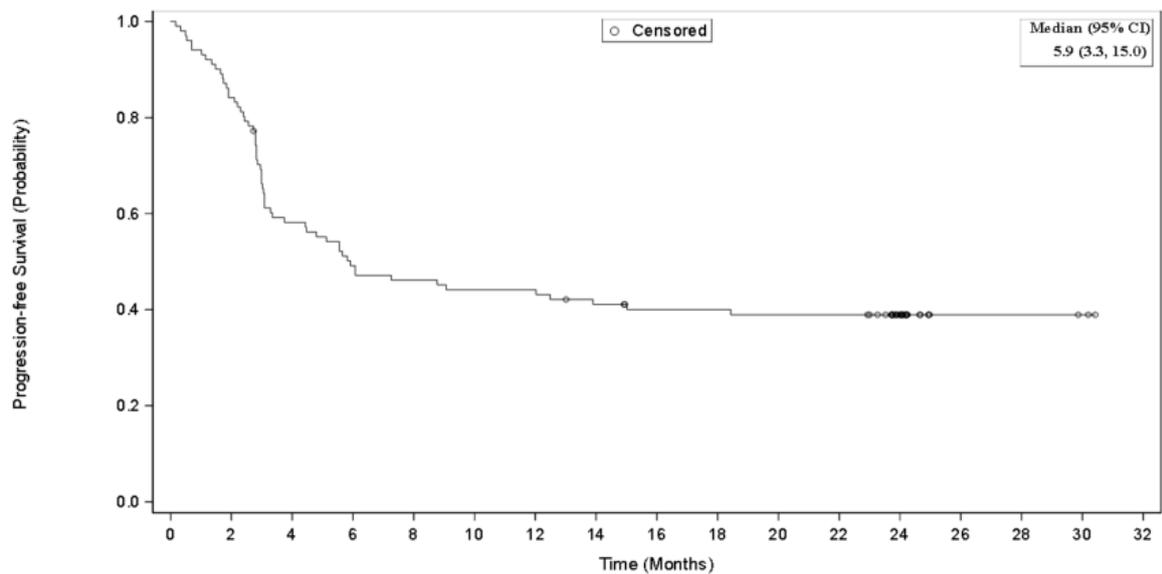
Parameter	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
Prüfartzbewertung			
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	5 (62,5)	35 (37,6)	40 (39,6)
KM-Median PFS [95%-KI], Monate	NR [0,7; NE]	5,7 (3,1; 13,9)	5,9 [3,3; 15,0]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	3	53	56
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	0	5	5
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen	5	34	39
Anfang einer neuen Antikrebs-Therapie	0	1	1
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>			
Monat 3	87,5 [38,7; 98,1]	64,3 [53,7; 73,2]	66,2 [56,1; 74,5]
Monat 6	75,0 [31,5; 93,1]	46,9 [36,5; 56,7]	49,1 [39,0; 58,5]
Monat 9	75,0 [31,5; 93,1]	42,5 [32,3; 52,3]	45,1 [35,2; 54,5]
Monat 12	75,0 [31,5; 93,1]	41,4 [31,3; 51,2]	44,1 [34,3; 53,5]
Monat 15	62,5 [22,9; 86,1]	39,3 [29,3; 49,1]	41,1 [31,4; 50,5]
Monat 18	62,5 [22,9; 86,1]	38,1 [28,2; 47,9]	40,0 [30,4; 49,4]
Monat 24	62,5 [22,9; 86,1]	37,0 [27,2; 46,7]	38,9 [29,4; 48,4]
Sensitivitätsanalyse: zentrale Beurteilung			
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	5 (62,5)	37 (39,8)	42 (41,6)
KM-Median PFS [95%-KI], Monate	NR [0,7; NE]	9,1 [5,7; 15,0]	9,8 [5,8; 15,0]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	3	40	43
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	0	16	16

Parameter	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen	5	33	38
Anfang einer neuen Antikrebs-Therapie	0	2	2
Erhalt einer erneuten Behandlung vor PD	0	2	2
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>			
Monat 3	87,5 [38,7; 98,1]	73,0 [62,7; 80,9]	74,2 [64,4; 81,6]
Monat 6	75,0 [31,5; 93,1]	58,7 [47,9; 68,0]	60,0 [49,7; 68,8]
Monat 9	75,0 [31,5; 93,1]	50,6 [39,9; 60,4]	52,6 [42,3; 61,9]
Monat 12	62,5 [22,9; 86,1]	44,9 [34,4; 54,8]	46,3 [36,2; 55,8]
Monat 15	62,5 [22,9; 86,1]	40,3 [30,1; 50,2]	42,1 [32,2; 51,6]
Monat 18	62,5 [22,9; 86,1]	37,8 [27,8; 47,8]	39,8 [30,0; 49,4]
Monat 24	62,5 [22,9; 86,1]	37,8 [27,8; 47,8]	39,8 [30,0; 49,4]
Cut-off-Datum: 11. August 2018			
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der zensierten Patienten; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom			

Die Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten mit einem PFS (Prüfarztbewertung) zu Monat 3, 6, 12 bzw. 24 betragen in der Gesamtpopulation 66,2%, 49,1%, 44,1% bzw. 38,9% (mITT-Analysis-Set). Die mediane Dauer des PFS lag in der Gesamtpopulation im mITT-Analysis-Set bei 5,9 Monaten (95%-KI: [3,3; 15,0]).

Die Sensitivitätsanalysen (zentrale Beurteilung) sind konsistent mit den Ergebnissen der primären Analyse und die Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil an Patienten mit einem PFS zu Monat 3, 6, 12 bzw. 24 betragen 74,2%, 60,0%, 46,3% und 39,8%. Die mediane Dauer des PFS lag in der Gesamtpopulation bei 9,8 Monaten (95%-KI: [5,8; 15,0]).

Nachfolgend werden die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS (Prüfarztbewertung, zentrale Bewertung) basierend auf dem mITT-Analysis-Set dargestellt.



Subjects at risk	101	85	58	49	46	44	44	40	37	37	36	36	21	3	3	2	0
Subjects censored	(0)	(0)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(2)	(4)	(4)	(4)	(4)	(19)	(37)	(37)	(38)	(40)

Data cutoff date = 11AUG2018

Abbreviations: mITT, modified-intent-to-treat; PFS, progression free survival; SCT, stem cell transplant; CI, confidence interval.

Disease assessment after initiation of new anti-cancer therapy (not including SCT) are not included in the PFS derivation.

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; mITT: Modified Intention to Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SCT: Stem Cell Transplant

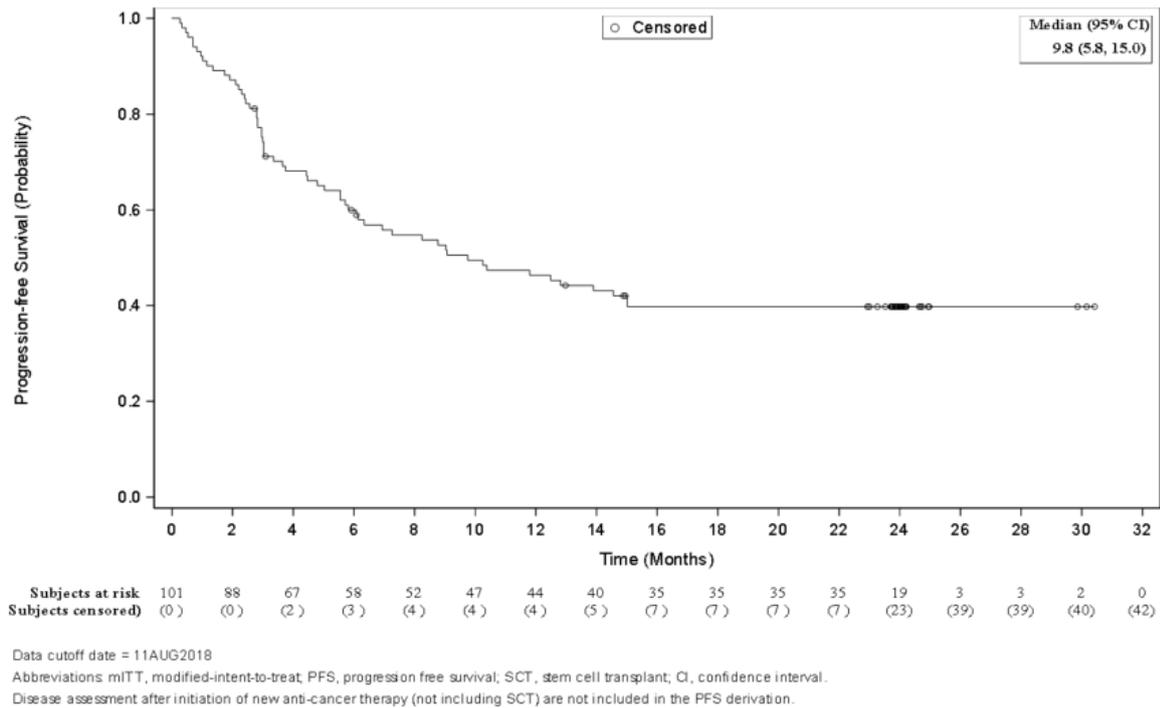


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets

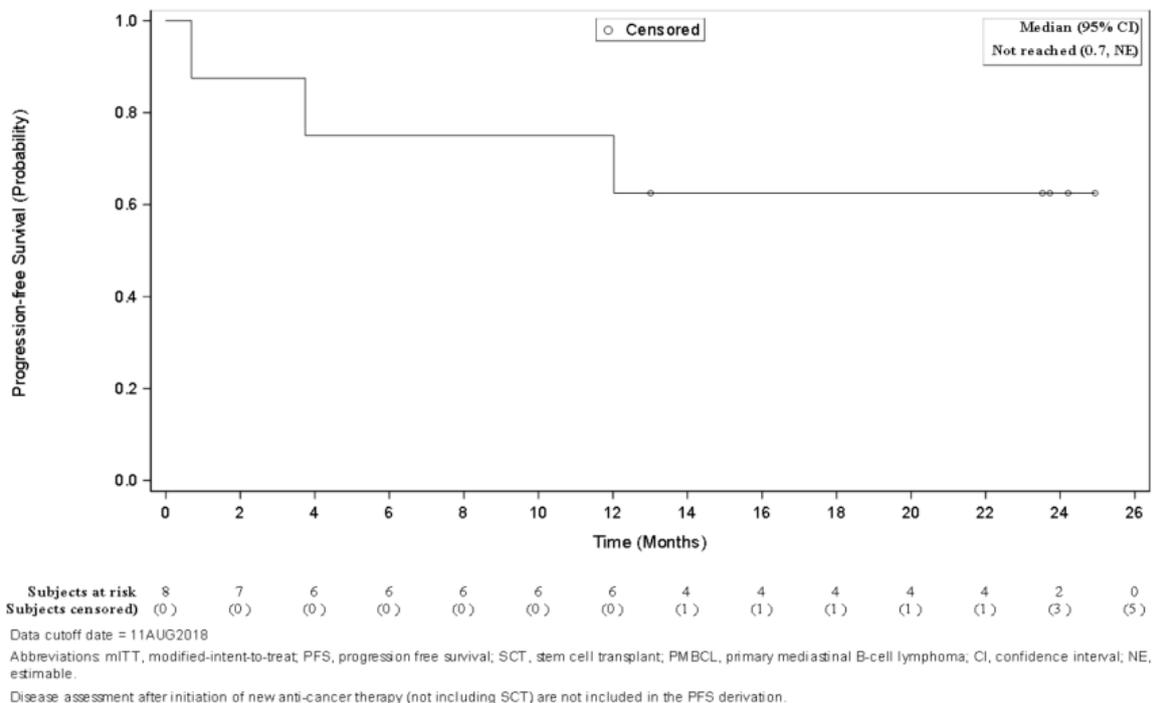


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; mITT: Modified Intention to Treat; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma);

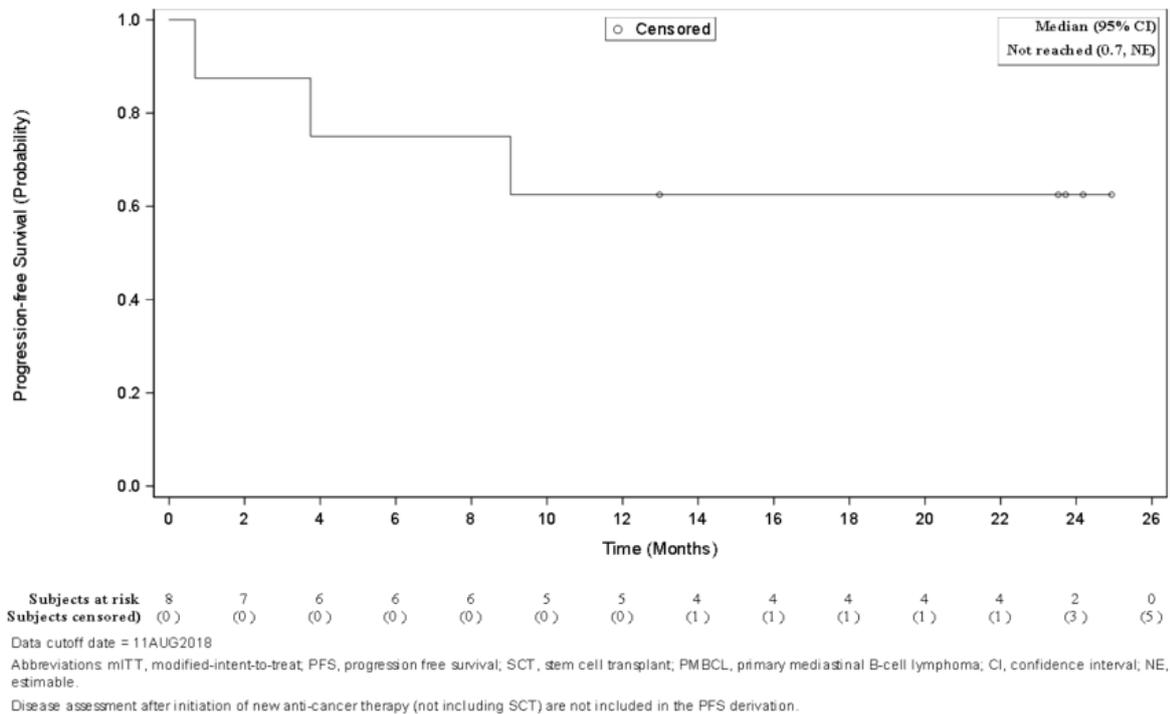
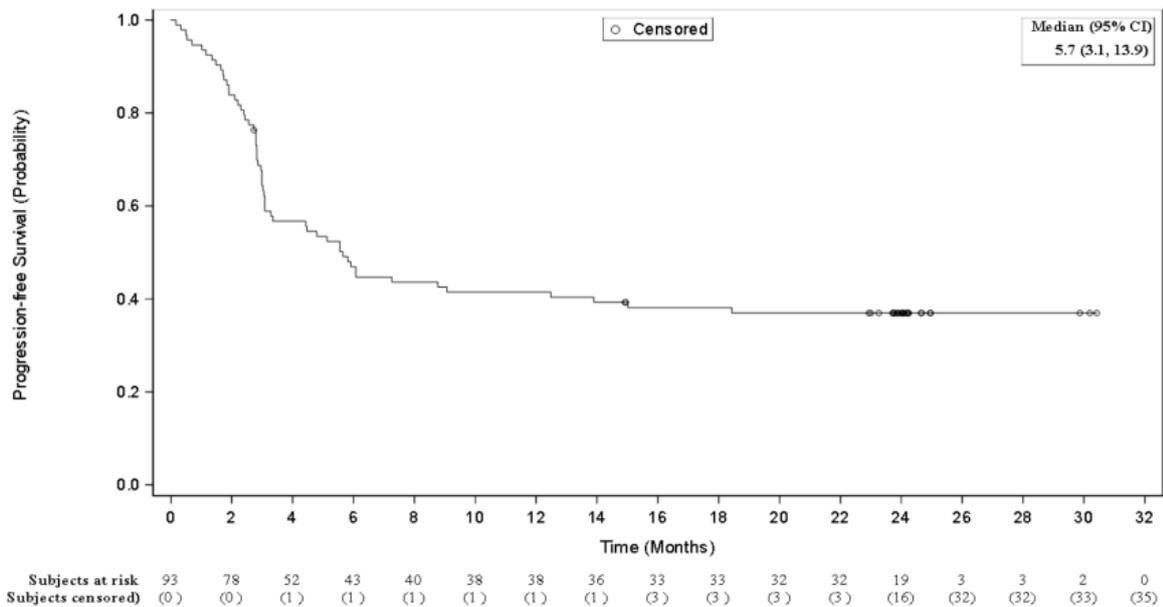


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; mITT: Modified Intention to Treat; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma);



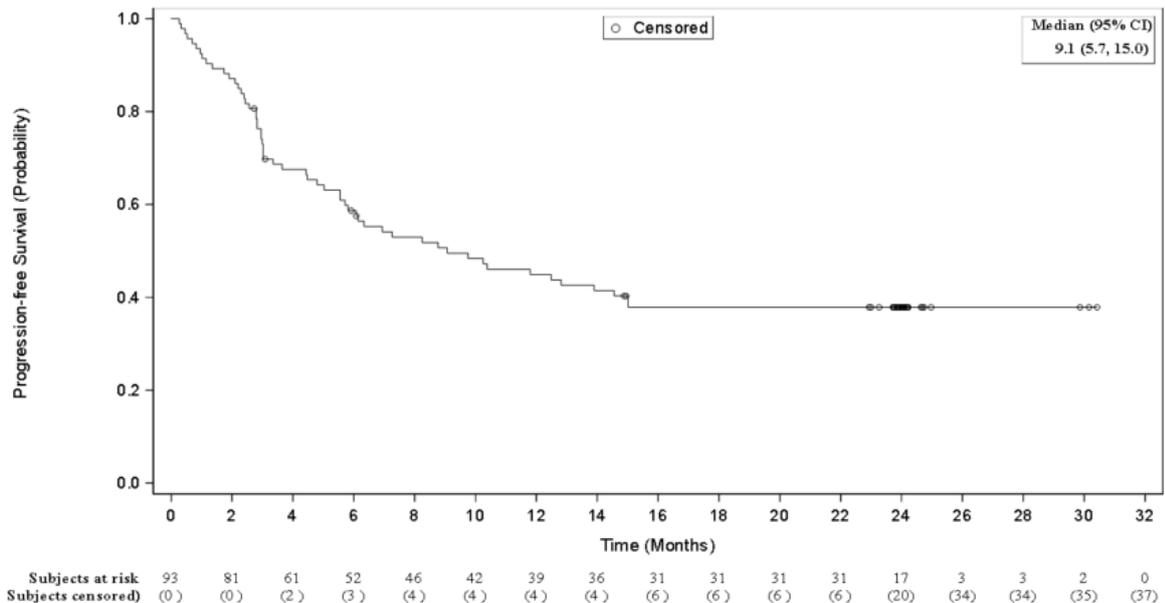
Data cutoff date = 11AUG2018

Abbreviations: mITT, modified-intent-to-treat; PFS, progression free survival; SCT, stem cell transplant; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; TFL, transformed follicular lymphoma; CI, confidence interval.

Disease assessment after initiation of new anti-cancer therapy (not including SCT) are not included in the PFS derivation.

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; mITT: Modified Intention to Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SCT: Stem Cell Transplant; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbreviations: mITT, modified-intent-to-treat; PFS, progression free survival; SCT, stem cell transplant; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; TFL, transformed follicular lymphoma; CI, confidence interval.

Disease assessment after initiation of new anti-cancer therapy (not including SCT) are not included in the PFS derivation.

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); mITT: Modified Intention to Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SCT: Stem Cell Transplant; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom

Zusätzlich werden nachfolgend die Ergebnisse anhand des FAS dargestellt (Sensitivitätsanalyse).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)

Parameter	PMBCL (N=9)	DLBCL+TFL (N=102)	Gesamt (N=111)
Prüfartzbewertung			
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	5 (55,6)	37 (36,3)	42 (37,8)
KM-Median PFS [95%-KI], Monate	NR [2,6; NE]	6,1 [3,9; 9,8]	6,3 [4,0; 12,4]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	3	53	56
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	1	12	13
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen	5	36	41
Anfang einer neuen Antikrebs-Therapie	0	1	1

Parameter	PMBCL (N=9)	DLBCL+TFL (N=102)	Gesamt (N=111)
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>			
Monat 3	77,8 [36,5; 93,9]	77,1 [67,5; 84,1]	77,1 [68,0; 83,9]
Monat 6	66,7 [28,2; 87,8]	50,7 [40,5; 60,1]	52,1 [42,3; 61,0]
Monat 9	66,7 [28,2; 87,8]	41,6 [31,9; 51,1]	43,7 [34,2; 52,8]
Monat 12	66,7 [28,2; 87,8]	39,6 [30,0; 49,0]	41,8 [32,5; 50,9]
Monat 15	55,6 [20,4; 80,5]	36,5 [27,2; 45,9]	38,1 [29,0; 47,1]
Monat 18	55,6 [20,4; 80,5]	35,5 [26,2; 44,9]	37,1 [28,1; 46,2]
Monat 24	55,6 [20,4; 80,5]	34,4 [25,2; 43,8]	36,1 [27,1; 45,1]
Sensitivitätsanalyse: zentrale Beurteilung			
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	5 (55,6)	39 (38,2)	44 (39,6)
KM-Median PFS [95%-KI], Monate	NR [2,6; NE]	9,0 [6,1; 13,7]	9,5 [6,2; 14,6]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	3	40	43
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	1	23	24
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen	5	33	38
Anfang einer neuen Antikrebs-Therapie	0	2	2
Erhalt einer Wiederbehandlung vor PD	0	2	2
Ansprechen noch nicht beurteilbar	0	2	2
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>			
Monat 3	77,8 [36,5; 93,9]	80,0 [70,7; 86,6]	79,8 [71,0; 86,2]
Monat 6	66,7 [28,2; 87,8]	60,7 [50,3; 69,5]	61,2 [51,3; 69,6]
Monat 9	66,7 [28,2; 87,8]	50,2 [39,9; 59,6]	51,6 [41,7; 60,6]
Monat 12	55,6 [20,4; 80,5]	43,8 [33,8; 53,3]	44,8 [35,1; 53,9]
Monat 15	55,6 [20,4; 80,5]	38,4 [28,8; 48,0]	39,9 [30,5; 49,1]
Monat 18	55,6 [20,4; 80,5]	35,1 [25,7; 44,7]	36,8 [27,6; 46,0]
Monat 24	55,6 [20,4; 80,5]	35,1 [25,7; 44,7]	36,8 [27,6; 46,0]
Cut-off-Datum: 11. August 2018			
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der zensierten Patienten; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes folliculäres Lymphom			

Die Ergebnisse des FAS sind konsistent mit denen des mITT-Analyse-Sets. Die Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten mit einem PFS (Prüfarztbewertung) zu Monat 3, 6, 12 bzw. 24 in der Gesamtpopulation betragen 77,1%, 52,1%, 41,8% bzw. 36,1%. Die mediane Dauer des PFS lag in der Gesamtpopulation im Full-Analysis-Set bei 6,3 Monaten (95%-KI: [4,0; 12,4]).

Die Sensitivitätsanalyse (zentrale Beurteilung) des FAS stimmt mit der primären Analyse überein und die Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil an Patienten mit einem PFS zu Monat 3, 6, 12 bzw. 24 betragen 79,8%, 61,2%, 44,8% und 36,8%. Die mediane Dauer des PFS lag in der Gesamtpopulation bei 9,5 Monaten (95%-KI: [6,2; 14,6]).

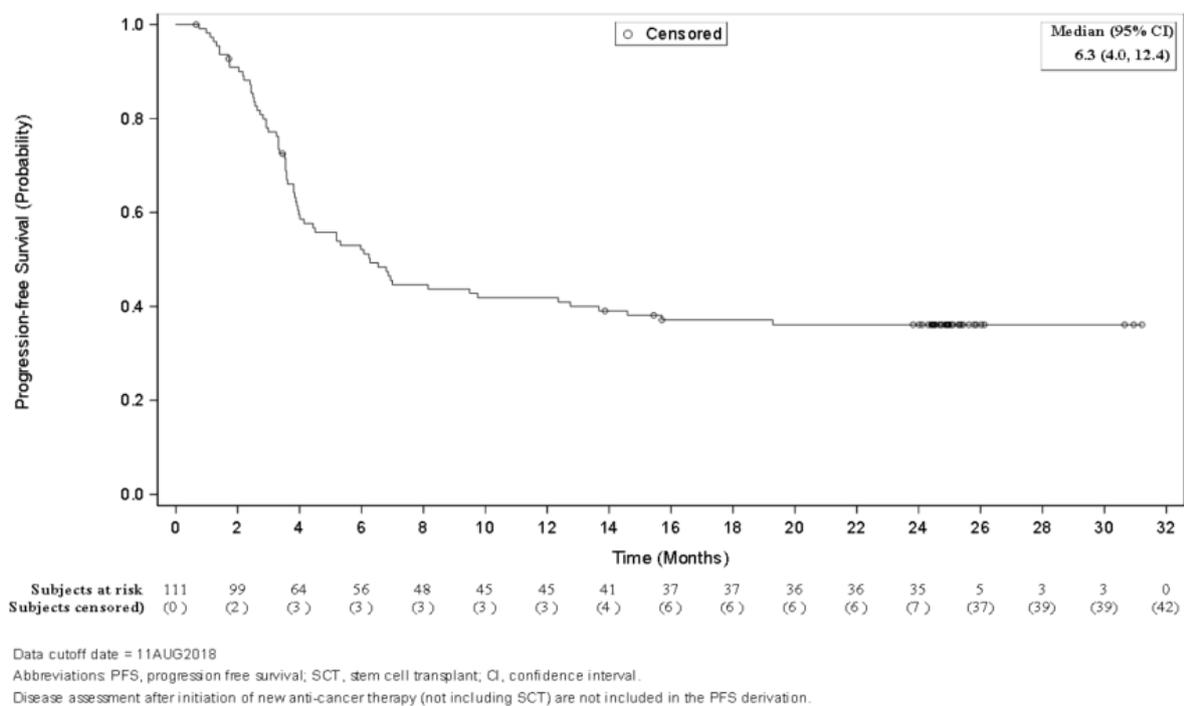


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SCT: Stem Cell Transplant

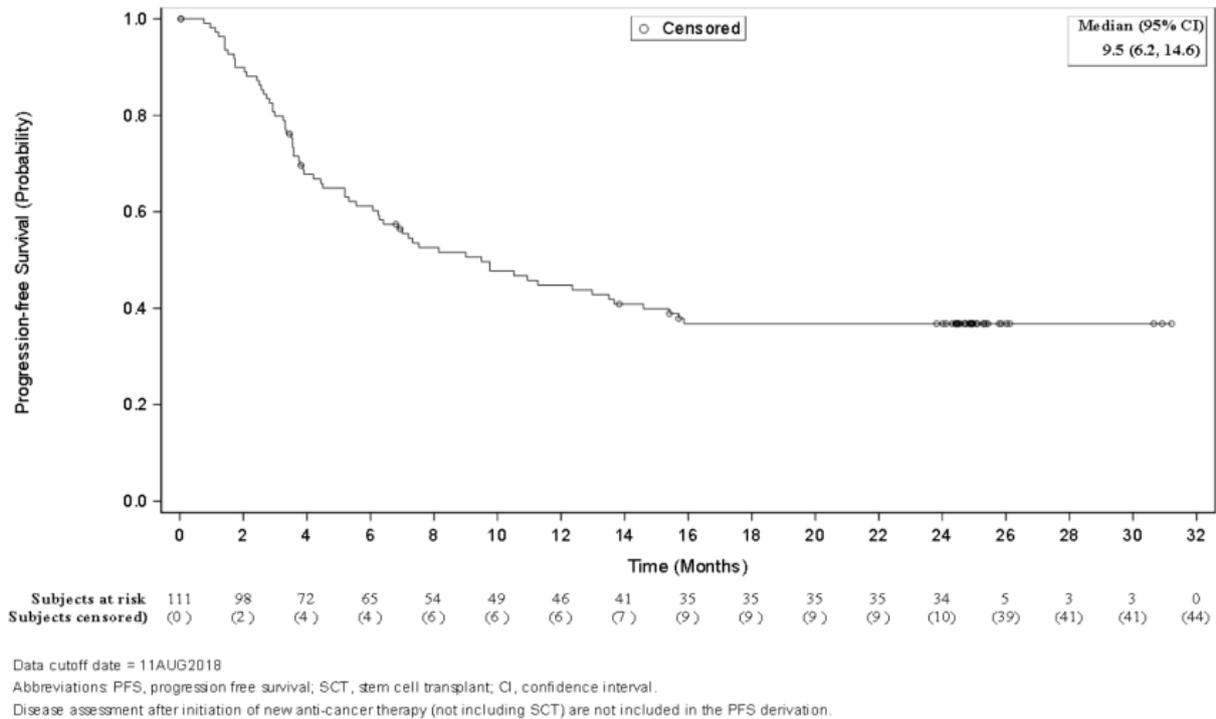


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SCT: Stem Cell Transplant

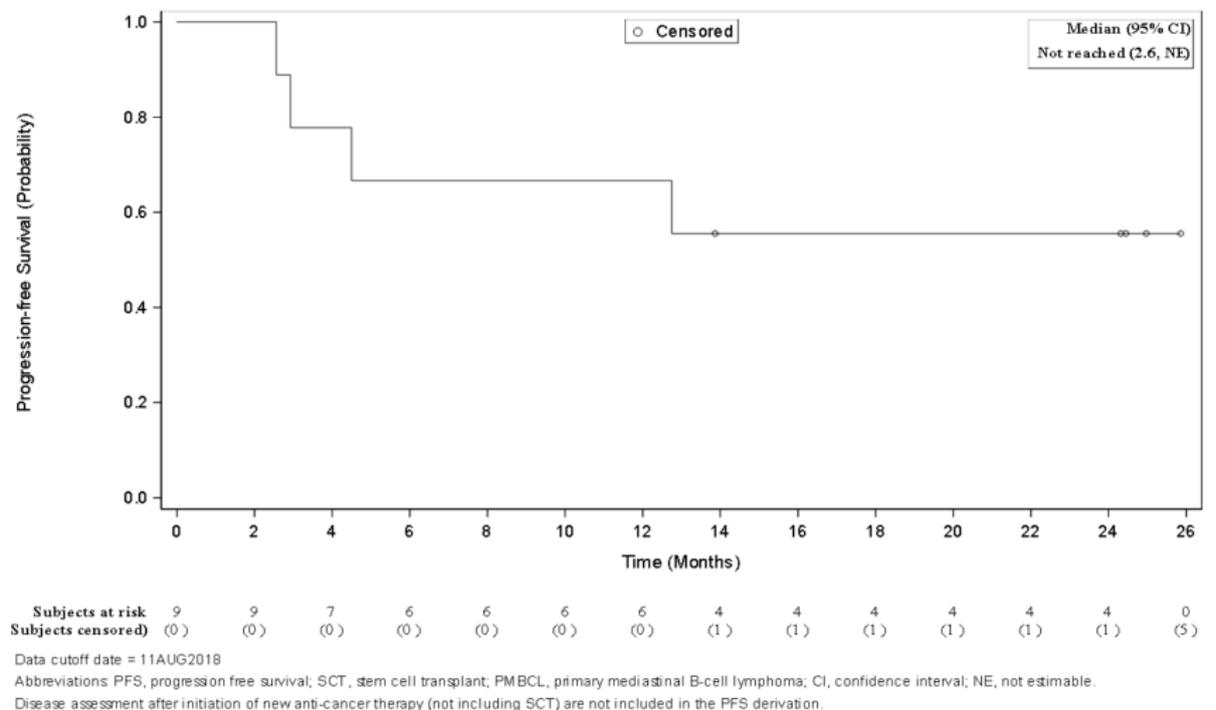


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); SCT: Stem Cell Transplant

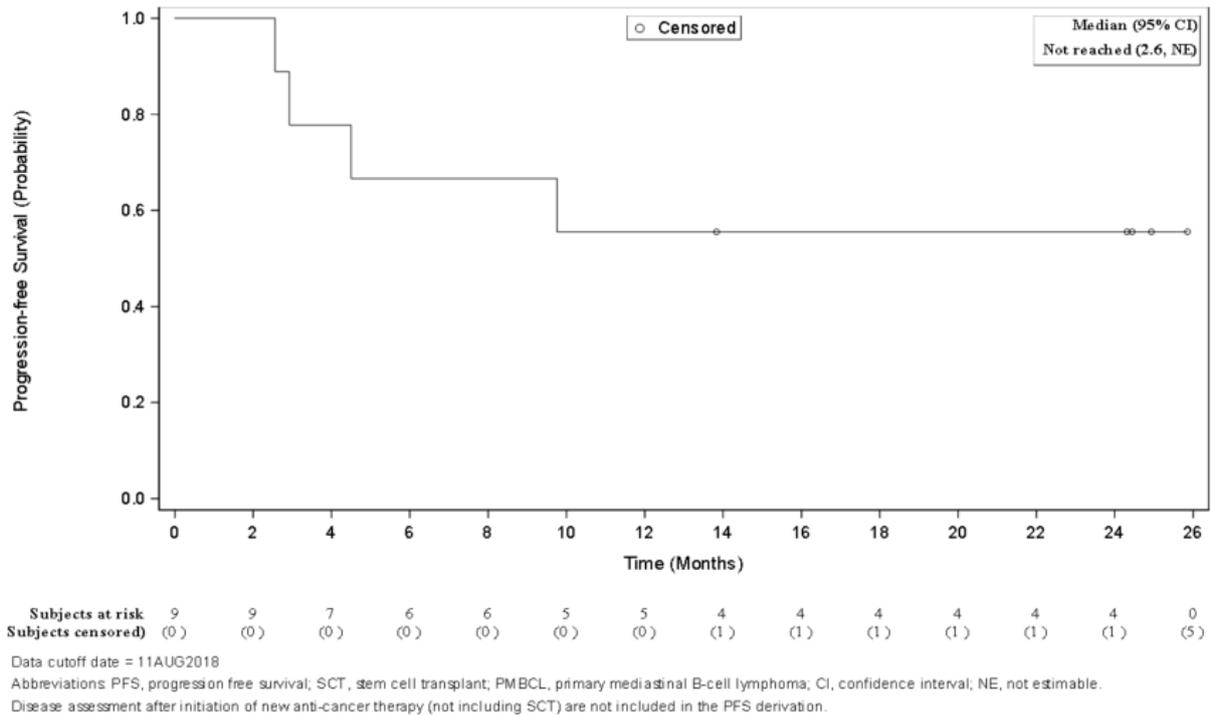


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable) PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); SCT: Stem Cell Transplant

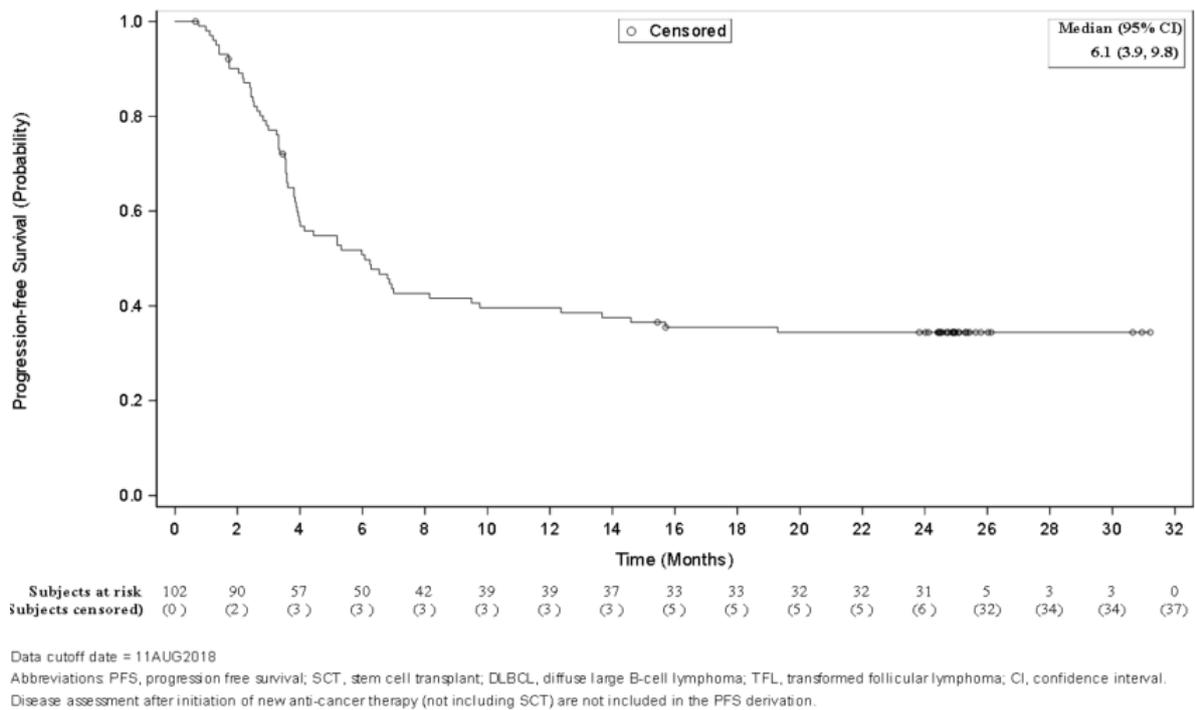


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SCT: Stem Cell Transplant; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom

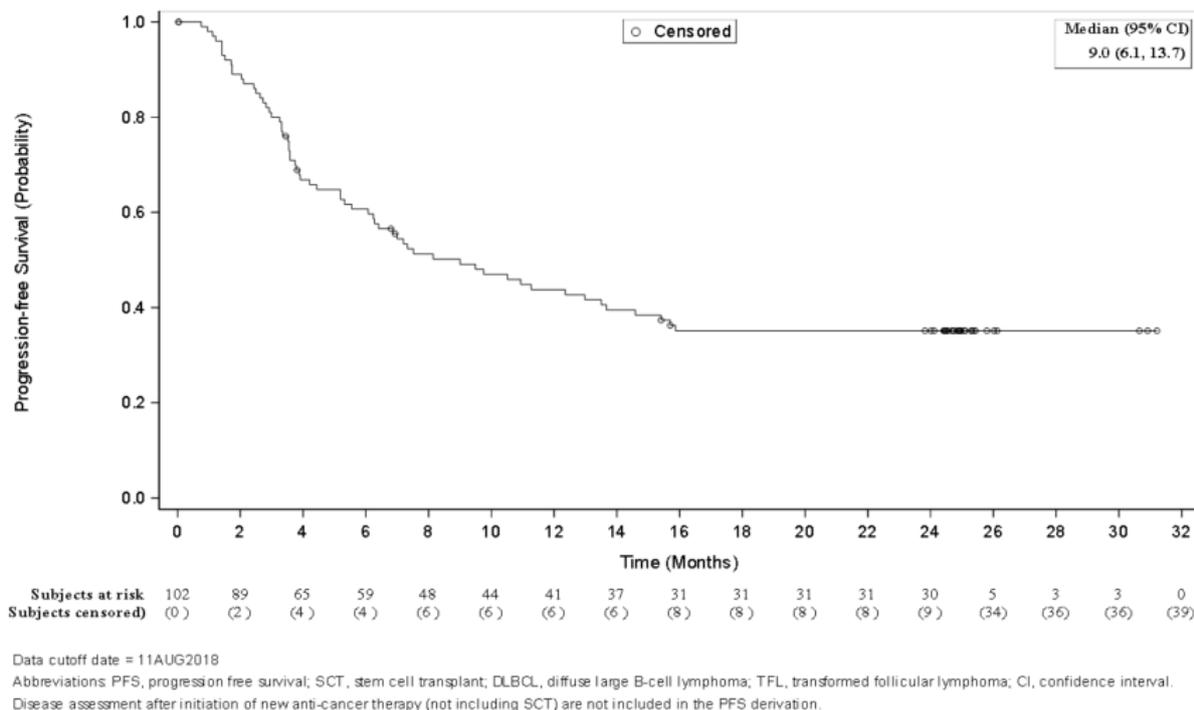


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SCT: Stem Cell Transplant; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom

4.3.2.3.3 Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Objektive Ansprechrate“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-1	<p>Die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) ist der primäre Endpunkt der Studie. Die Krankheitsbeurteilung erfolgte durch den Prüfarzt gemäß den IWG 2007-Kriterien [9]. Zur Bewertung des Krankheitsstatus nach den IWG-Kriterien wurde neben einem PET-CT und ggf. einer Knochenmarksbiopsie auch eine körperliche Untersuchung durch den Prüfarzt durchgeführt. Ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) nach den IWG 2007-Kriterien setzt ein vollständiges Verschwinden aller nachweisbaren klinischen Anzeichen der Krankheit und der mit der Krankheit verbundenen Symptome, die vor der Therapie vorhanden waren, voraus. Die Bestimmung einer CR erfordert somit eine entsprechende Bewertung der Symptomfreiheit durch eine ärztliche Untersuchung. Die ORR erfasst den Anteil der Patienten mit CR oder partiellem Ansprechen (Partial Response, PR). Alle Patienten, die bis zum Cut-off-Datum (11. August 2018) die Kriterien für ein objektives Ansprechen nicht erfüllten, wurden als Non-Responder eingestuft.</p> <p>Die primäre Analyse der ORR wurde anhand des mITT-Analysis-Sets durchgeführt und umfasste nur Krankheitsbeurteilungen des Ansprechens nach der initialen Infusion von Axi-Cel und vor anderen zusätzlichen Therapien (z. B. Stammzelltransplantation oder erneute Behandlung mit Axi-Cel). Es wurde ein Vergleich mit der historischen Kontrollrate von 20% unter Verwendung eines einseitigen exakten Binomial-Tests vorgenommen.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle wurden mithilfe der folgenden Methoden berechnet: Clopper-Pearson (exaktes Intervall) und Wilson-Methode.</p> <p>Die Bewertung der ORR erfolgte im Rahmen von Sensitivitätsanalysen durch einen zentralen Begutachter gemäß den IWG 2007-Kriterien [9] sowie durch Analysen basierend auf dem Full-Analysis-Set.</p> <p>Im Anhang 4-G befinden sich weitere Analysen zum letzten Update vom 11. August 2021. Da diese auf Daten basieren die nach Monat 24 bis zum Progress gemäß institutionellen/lokalen Richtlinien und nicht standardisiert über eine Protokollvorgabe erfasst wurden, werden diese als weniger valide angesehen und somit nur ergänzend dargestellt.</p>
<p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); IWG: International Working Group; mITT: Modified Intention to Treat; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PET-CT: Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response)</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei der pivotalen Studie ZUMA-1 um eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ als möglicherweise hoch verzerrt. Dargestellt werden die Ergebnisse der ZUMA-1-Studie zum Datenschnitt 11. August 2018. Im Anhang 4-G befinden sich ergänzende Analysen zum letzten Update vom 11. August 2021.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrate“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL N=77	TFL (N=16)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
Prüfarztbewertung					
Patienten mit OR (CR+PR), n (%)	64 (83,1)	14 (87,5)	6 (75,0)	78 (83,9)	84 (83,2)
95%-KI (Clopper-Pearson- Methode)	[73; 91]	[62; 98]	[35; 97]	[75; 91]	[74; 90]
95%-KI (Wilson-Methode)	[73; 90]	[64; 97]	[41;93]	[75; 90]	[75; 89]
p-Wert des Exakttests für ORR \leq 20%	<0,0001	<0,0001	0,0012	<0,0001	<0,0001

Parameter	DLBCL N=77	TFL (N=16)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
Sensitivitätsanalyse: zentrale Beurteilung					
Patienten mit OR (CR+PR), n (%)	54 (70,1)	14 (87,5)	7 (87,5)	68 (73,1)	75 (74,3)
95%-KI (Clopper-Pearson- Methode)	[59; 80]	[62; 98]	[47; 100]	[63; 82]	[65; 82]
95%-KI (Wilson-Methode)	[59; 79]	[64; 97]	[53; 98]	[63; 81]	[65; 82]
p-Wert des Exakttests für ORR \leq 20%	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Cut-off-Datum: 11. August 2018					
CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); KI: Konfidenzintervall; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; OR: Objektives Ansprechen (Objective Response); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom					

Der Anteil an Patienten mit einer objektiven Ansprechrate (Prüfarztbewertung) betrug in der Gesamtpopulation des mITT-Analysis-Sets 83,2% (95%-KI: [74; 90], Clopper-Pearson-Methode) und lag damit statistisch signifikant höher als die historische Kontrollrate von 20% ($p < 0,0001$, bestimmt mittels exakten Binominal-Test).

Auch die Sensitivitätsanalyse (zentrale Beurteilung) zeigt konsistente Ergebnisse. Hier betrug die ORR in der Gesamtpopulation 74,3% (95%-KI: [65; 82], Clopper-Pearson-Methode) und war ebenfalls statistisch signifikant höher als die historische Kontrollrate ($p < 0,0001$, bestimmt mittels exakten Binominal-Test).

Bei den 95%-KI wurden aufgrund der übereinstimmenden Ergebnisse beispielhaft für die anderen verwendeten Methoden neben den Analysen nach der Clopper-Pearson-Methode nur die Analysen nach der Wilson-Methode dargestellt.

Unterstützend wurde die Zeit bis zum Ansprechen bei den Patienten mit einem objektiven Ansprechen im mITT-Analysis-Set untersucht:

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Zeit von der Axi-Cel-Infusion bis zum ersten objektiven Ansprechen“ – weitere Untersuchungen (Patienten mit einem ORR im mITT-Analysis-Set)

Parameter	Gesamt (N=84)
Mittelwert (STD), Monate	1,5 (1,6)
Median, Monate	1,0
Min; Max	0,8; 12,3
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Studie mit ORR; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); STD: Standardabweichung (Standard Deviation)	

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des objektiven Ansprechens nach der Infusion von Axi-Cel betrug für die Gesamtpopulation im mITT-Analysis-Set 1,0 Monate.

Zusätzlich werden die Ergebnisse anhand des Full-Analysis-Sets dargestellt.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrate“ – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL (N=81)	TFL (N=21)	PMBCL (N=9)	DLBCL+TFL (N=102)	Gesamt (N=111)
Prüfartzbewertung					
Patienten mit OR (CR+PR), n (%)	64 (79,0)	16 (76,2)	6 (66,7)	80 (78,4)	86 (77,5)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	[69; 87]	[53; 92]	[30; 93]	[69; 86]	[69; 85]
95%-KI (Wilson-Methode)	[69; 86]	[55; 89]	[35; 88]	[69; 85]	[69; 84]
p-Wert des Exakttests für ORR \leq 20%	<0,0001	<0,0001	0,0031	<0,0001	<0,0001
Sensitivitätsanalyse: zentrale Beurteilung					
Patienten mit OR (CR+PR), n (%)	54 (66,7)	14 (66,7)	7 (77,8)	68 (66,7)	75 (67,6)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	[55; 77]	[43; 85]	[40; 97]	[57; 76]	[58; 76]
95%-KI (Wilson-Methode)	[56; 76]	[45; 83]	[45; 94]	[57; 75]	[58; 76]
p-Wert des Exakttests für ORR \leq 20%	<0,0001	<0,0001	0,0003	<0,0001	<0,0001
Cut-off-Datum: 11. August 2018					
CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie mit Krankheitsbeurteilung; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; OR: Objektives Ansprechen (Objective Response); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom					

Im Full-Analysis-Set zeigt sich ebenfalls eine signifikant höhere ORR (Prüfarztbewertung) für die Gesamtpopulation im Vergleich zur historischen Kontrollrate von 20% ($p < 0,0001$). Der Anteil an Patienten mit ORR betrug 77,5% (95%-KI: [69; 85], Clopper-Pearson-Methode).

In der Sensitivitätsanalyse sind die Ergebnisse vergleichbar mit denen der primären Analyse. Hier lag der Anteil an Patienten mit ORR (zentrale Beurteilung) in der Gesamtpopulation bei 67,6% (95%-KI: [58; 76], Clopper-Pearson-Methode). Dieser war ebenso statistisch signifikant höher als die historische Kontrollrate von 20% ($p < 0,0001$).

4.3.2.3.4 Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-1	<p>Die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) ist definiert als die Zeit vom ersten objektiven Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod aufgrund von Krankheitsrezidiv oder Arzneimittel-assoziiertes Toxizität. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die ein objektives Ansprechen zeigten. Patienten, die bis zum Cut-off-Datum (11. August 2018) die Kriterien für eine Progression oder Tod aufgrund eines Krankheitsrezidivs oder Arzneimittel-assoziiertes Toxizität nicht erfüllten, wurden zu ihrem letzten auswertbaren Zeitpunkt der Krankheitsbeurteilung zensiert. Wenn die Todesursache nicht im Zusammenhang mit der Erkrankung stand, wurde sie als konkurrierendes Ereignis angesehen. Wenn die Patienten ein konkurrierendes Ereignis hatten, wurde die DOR vom Zeitpunkt des ersten objektiven Ansprechens bis zum Zeitpunkt des konkurrierenden Ereignisses berechnet. Die DOR wurde unter Verwendung von Krankheitsbeurteilungen abgeleitet, die in der Studie vor Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie (außer autologer Stammzelltransplantation) erhoben wurden. Die Ableitung der DOR schließt Krankheitsbeurteilungen aus, die nach einer erneuten Behandlung mit Axi-Cel durchgeführt wurden.</p> <p>Analysen werden sowohl für die DOR basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes als auch basierend auf der zentralen Beurteilung (beide gemäß IWG 2007-Kriterien [9]) durchgeführt. Die Anzahl an Ereignissen und Zensierungen wird jeweils mit den Gründen zusammengefasst. Zur Schätzung der Follow-up-Zeit für die DOR ist die reverse Kaplan-Meier-Methode zu verwenden. Falls zum Zeitpunkt irgendeiner Analyse keine konkurrierenden Ereignisse aufgetreten sind, wird die Herangehensweise mittels Kaplan-Meier-Methode zur Abschätzung der DOR verwendet. DOR wurde danach stratifiziert, ob sich die Probanden nach der Behandlung mit Axi-Cel einer ASCT unterzogen haben oder nicht.</p> <p>Die Analysen zu DOR wurden basierend auf dem mITT-Analysis-Set und dem Full-Analysis-Set durchgeführt.</p> <p>Im Anhang 4-G befinden sich weitere Analysen zum letzten Update vom 11. August 2021. Da diese auf Daten basieren, die nach Monat 24 bis zum Progress gemäß institutionellen/lokalen Richtlinien und nicht standardisiert über eine Protokollvorgabe erfasst wurden, werden diese als weniger valide angesehen und somit nur ergänzend dargestellt.</p>
<p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); mITT: Modified Intention to Treat; IWG: International Working Group</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei der pivotalen Studie ZUMA-1 um eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ als möglicherweise hoch verzerrt. Dargestellt werden die Ergebnisse zum Datenschnitt 11. August 2018. Im Anhang 4-G befinden sich ergänzende Analysen zum letzten Update vom 11. August 2021.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zum Zeitpunkt der Analyse wurde kein konkurrierendes Ereignis identifiziert. Daher wurde die Kaplan-Meier-Methode zur Analyse der DOR verwendet.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen (Patienten im mITT-Analyseset mit ORR)

Parameter	PMBCL (N=6)	DLBCL+TFL (N=78)	Gesamt (N=84)
Prüfartzbewertung			
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	5 (83,3)	35 (44,9)	40 (47,6)
KM-Median DOR [95%-KI], Monate	NR [11,1; NE]	7,8 [3,3; NE]	11,1 [4,2; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	1	42	43
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	0	1	1
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen	5	34	39
Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie	0	1	1
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>			
Monat 3	100,0 [NE; NE]	62,5 [50,7; 72,2]	65,2 [53,9; 74,3]
Monat 6	100,0 [NE; NE]	52,1 [40,4; 62,5]	55,5 [44,2; 65,4]
Monat 9	100,0 [NE; NE]	48,2 [36,7; 58,7]	51,9 [40,7; 62,0]
Monat 12	83,3 [27,3; 97,5]	45,6 [34,2; 56,2]	48,3 [37,2; 58,5]
Monat 15	83,3 [27,3; 97,5]	44,3 [33,0; 54,9]	47,1 [36,0; 57,3]
Monat 18	83,3 [27,3; 97,5]	44,3 [33,0; 54,9]	47,1 [36,0; 57,3]
Monat 24	83,3 [27,3; 97,5]	44,3 [33,0; 54,9]	47,1 [36,0; 57,3]

Parameter	PMBCL (N=6)	DLBCL+TFL (N=78)	Gesamt (N=84)
Mediane Dauer des Follow-up (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95%-KI]	22,8 [12,1; 24,1]	23,0 [21,1; 23,2]	23,0 [21,7; 23,2]
Sensitivitätsanalyse: zentrale Beurteilung			
	N=7	N=68	N=75
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	5 (71,4)	39 (57,4)	44 (58,7)
KM-Median DOR [95%-KI], Monate	NR [1,1; NE]	NR [9,0; NE]	NR [9,4; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	2	24	26
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	0	5	5
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen	5	33	38
Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie	0	4	4
Beginn einer Wiederbehandlung vor PD	0	2	2
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>			
Monat 3	85,7 [33,4; 97,9]	78,8 [66,8; 86,8]	79,4 [68,2; 87,1]
Monat 6	85,7 [33,4; 97,9]	67,6 [54,7; 77,6]	69,4 [57,3; 78,7]
Monat 9	71,4 [25,8; 92,0]	64,3 [51,3; 74,7]	65,0 [52,7; 74,8]
Monat 12	71,4 [25,8; 92,0]	57,6 [44,5; 68,7]	58,9 [46,5; 69,4]
Monat 15	71,4 [25,8; 92,0]	54,1 [41,0; 65,5]	55,7 [43,2; 66,5]
Monat 18	71,4 [25,8; 92,0]	54,1 [41,0; 65,5]	55,7 [43,2; 66,5]
Monat 24	71,4 [25,8; 92,0]	54,1 [41,0; 65,5]	55,7 [43,2; 66,5]
Mediane Dauer des Follow-up (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95%-KI]	22,9 [10,0; 24,1]	23,0 [22,8; 23,3]	23,0 [22,8; 23,3]
Cut-off-Datum: 11. August 2018			
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte mit objektivem Ansprechen; n: Anzahl der zensierten Patienten; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluatable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes folliculäres Lymphom			

Die mediane DOR für die Gesamtpopulation des mITT-Analysis-Sets (Prüfarztbewertung) betrug 11,1 Monate (95%-KI: [4,2; NE]) mit einer medianen Follow-up-Dauer von 23,0 Monaten (95%-KI: [21,7; 23,2]). Die Schätzungen für den Anteil der Patienten mit einem Ansprechen zu Monat 3, 6, 12 und 24 lagen in der Gesamtpopulation bei 65,2%, 55,5%, 48,3% und 47,1%. In der Gesamtpopulation des mITT-Analysis-Sets wurden 40 Patienten (47,6%) zensiert. Die Zensierung erfolgte bei 39 Patienten aufgrund eines anhaltenden Ansprechens und

bei einem Patienten aufgrund des Erhalts einer neuen Therapie. Unter den nicht-zensierten Patienten wiesen 43 eine Krankheitsprogression auf und ein Patient verstarb.

In der Sensitivitätsanalyse (zentrale Beurteilung) des mITT-Analysesets konnte keine mediane DOR für die Gesamtpopulation ermittelt werden (95%-KI: [9,4; NE]). Die mediane Dauer des Follow-up betrug 23,0 Monate (95%-KI: [22,8; 23,3]) und die Schätzungen für den Anteil an Patienten mit einem Ansprechen zu Monat 3, 6, 12 und 24 lagen bei 79,4%, 69,4%, 58,9% bzw. 55,7%. In der Gesamtpopulation wurden insgesamt 44 (58,7%) Patienten zensiert. Davon 38 aufgrund von anhaltendem Ansprechen, 4 aufgrund des Erhalts einer neuen Antikrebs-Therapie und 2 aufgrund des Beginns einer Wiederbehandlung vor PD. Unter den nicht-zensierten Patienten erlitten 26 eine Krankheitsprogression und 5 verstarben.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die DOR des mITT-Analysesets sind nachfolgend dargestellt:

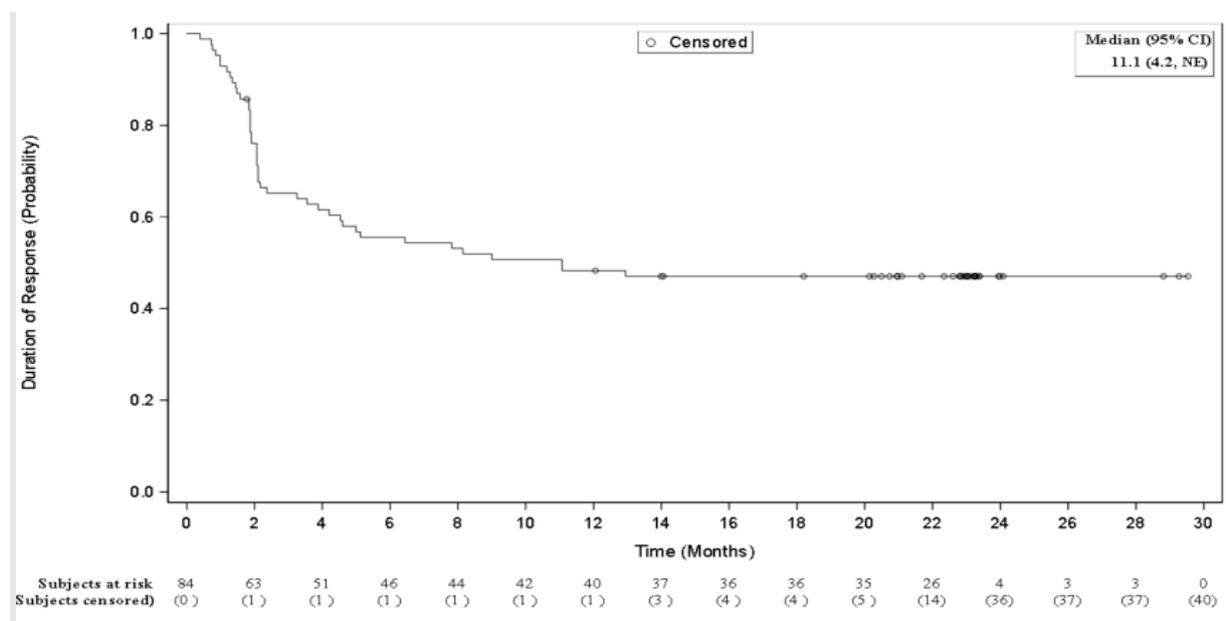


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysesets

CI: Confidence Interval; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); mITT: Modified Intention to Treat; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable)

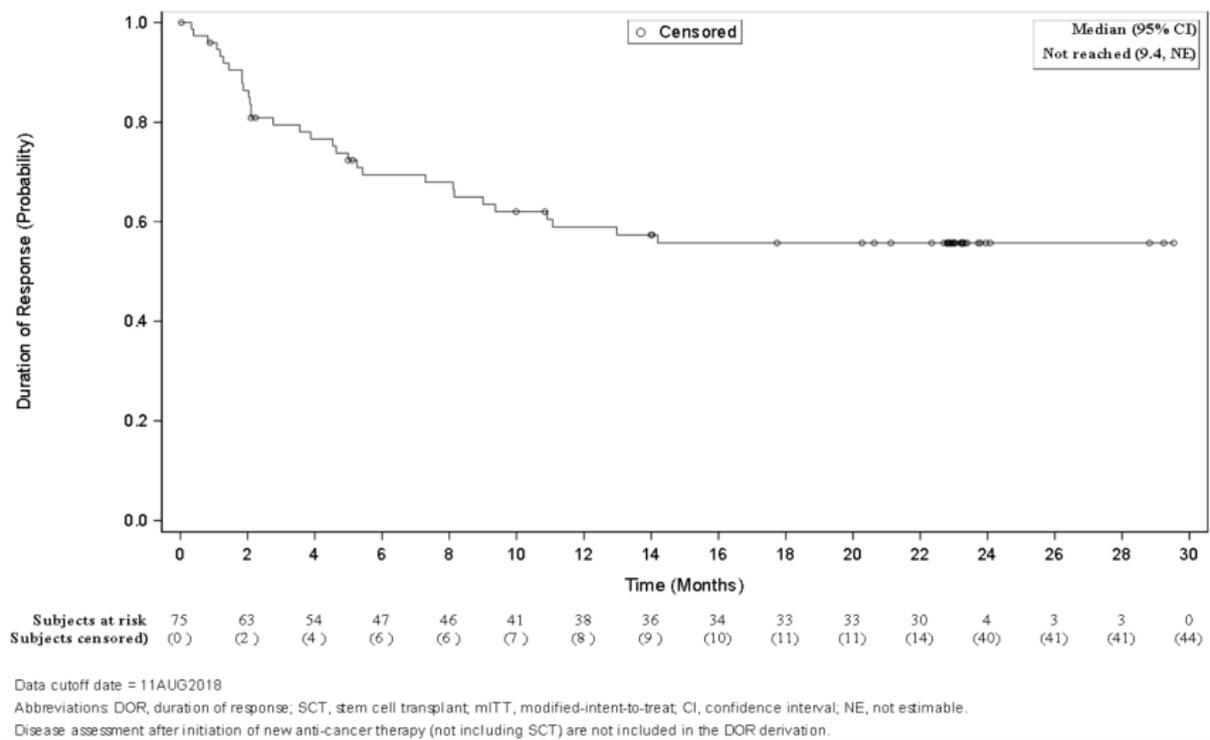


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); mITT: Modified Intention to Treat; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable)

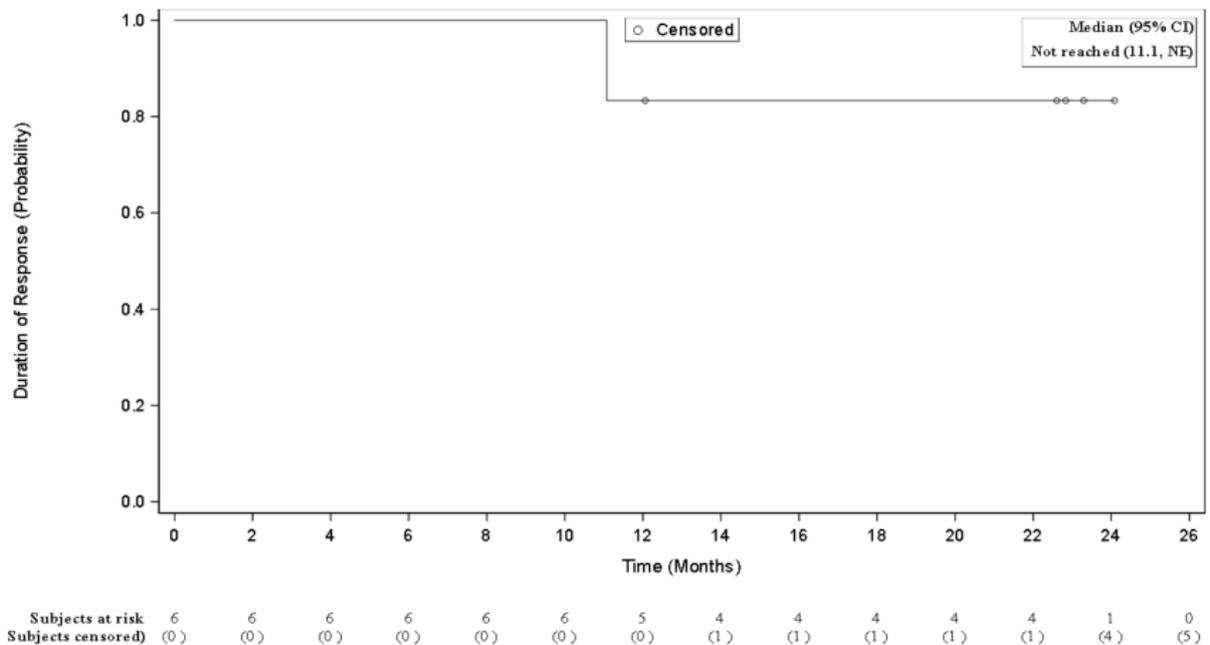


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); mITT: Modified Intention to Treat; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)

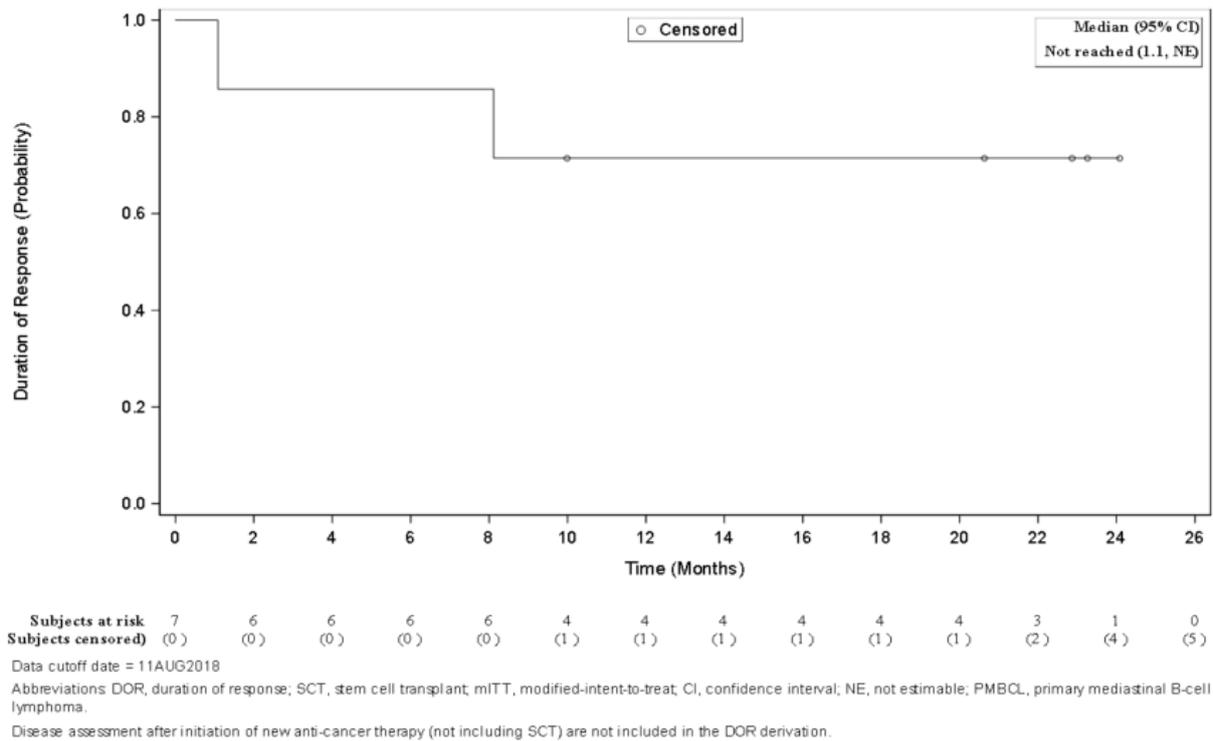


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Bewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); mITT: Modified Intention to Treat; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); SCT: Stem Cell Transplant

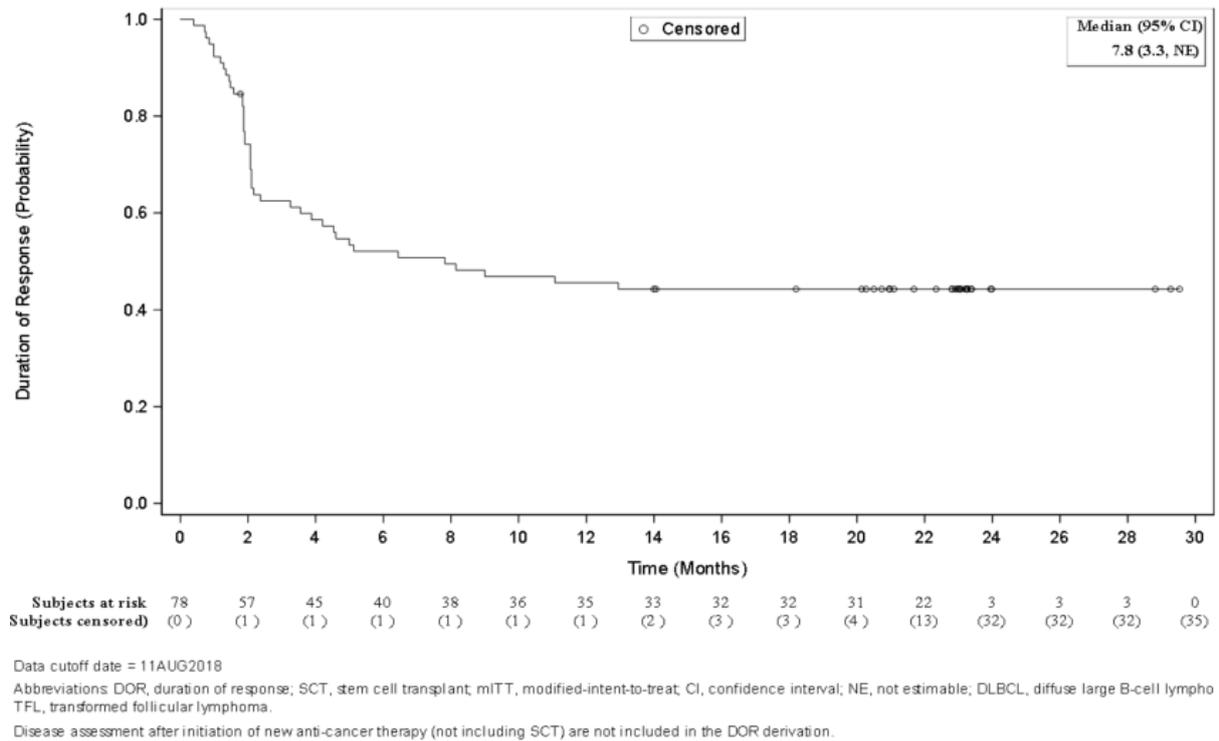


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); mITT: Modified Intention to Treat; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom

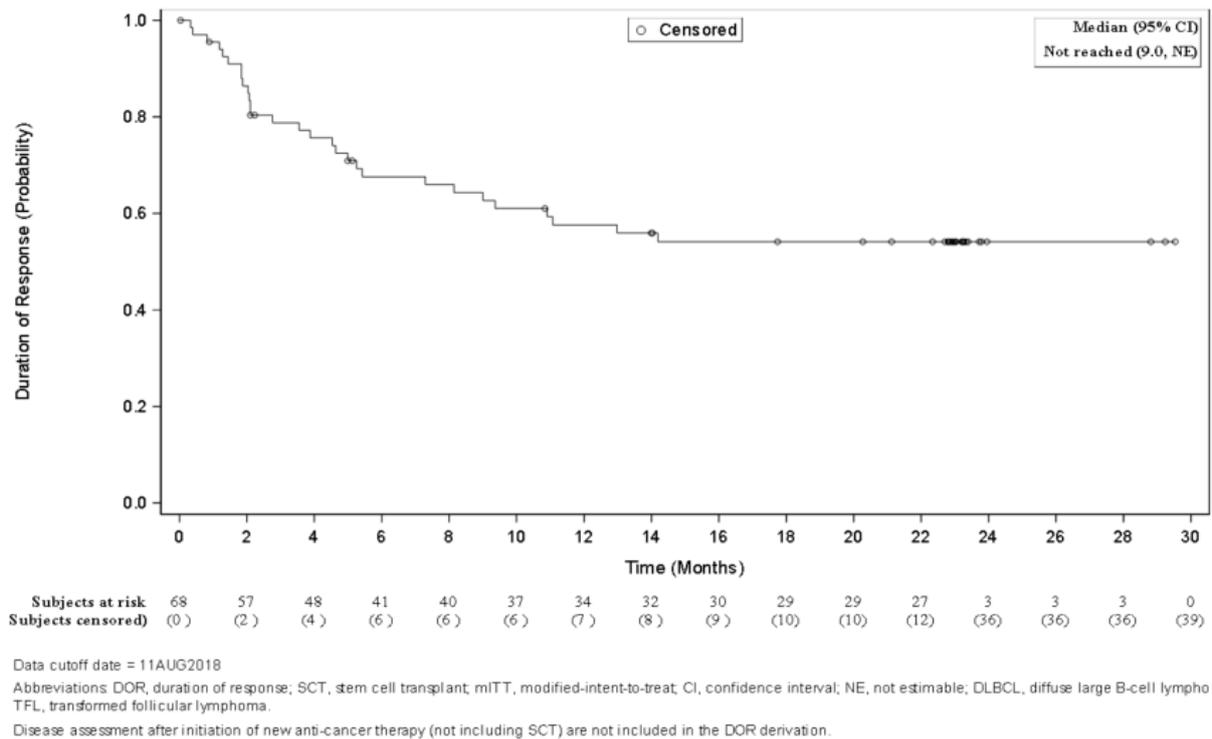


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); SCT: Stem Cell Transplant; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom

Zusätzlich werden die Ergebnisse anhand des Full-Analysis-Sets dargestellt:

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen (Patienten im Full-Analysis-Set mit ORR)

Parameter	PMBCL	DLBCL+TFL	Gesamt
Primäre Analyse: Prüfarztbewertung			
	N=6	N=80	N=86
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	5 (83)	37 (46)	42 (48,8)
KM-Median DOR [95%-KI], Monate	NR [11,1; NE]	7,8 [3,3; NE]	11,1 [4,2; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	1	42	43
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	0	1	1
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen	5	36	41
Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie	0	1	1

Parameter	PMBCL	DLBCL+TFL	Gesamt
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>			
Monat 3	100,0 [NE; NE]	62,5 [50,7; 72,2]	65,2 [53,9; 74,3]
Monat 6	100,0 [NE; NE]	52,1 [40,4; 62,5]	55,5 [44,2; 65,4]
Monat 9	100,0 [NE; NE]	48,2 [36,7; 58,7]	51,9 [40,7; 62,0]
Monat 12	83,3 [27,3; 97,5]	45,6 [34,2; 56,2]	48,3 [37,2; 58,5]
Monat 15	83,3 [27,3; 97,5]	44,3 [33,0; 54,9]	47,1 [36,0; 57,3]
Monat 18	83,3 [27,3; 97,5]	44,3 [33,0; 54,9]	47,1 [36,0; 57,3]
Monat 24	83,3 [27,3; 97,5]	44,3 [33,0; 54,9]	47,1 [36,0; 57,3]
Mediane Dauer des Follow-up (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95%-KI]	22,8 [12,1; 24,1]	23,0 [21,1; 23,2]	22,9 [21,7; 23,2]
Sensitivitätsanalyse: zentrale Beurteilung			
	N=7	N=68	N=75
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	5 (71,4)	39 (57,4)	44 (58,7)
KM-Median DOR [95%-KI], Monate	NR [1,1; NE]	NR [9,0; NE]	NR [9,4; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	2	24	26
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	0	5	5
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen	5	33	38
Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie	0	4	4
Beginn einer Wiederbehandlung vor PD	0	2	2
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>			
Monat 3	85,7 [33,4; 97,9]	78,8 [66,8; 86,8]	79,4 [68,2; 87,1]
Monat 6	85,7 [33,4; 97,9]	67,6 [54,7; 77,6]	69,4 [57,3; 78,7]
Monat 9	71,4 [25,8; 92,0]	64,3 [51,3; 74,7]	65,0 [52,7; 74,8]
Monat 12	71,4 [25,8; 92,0]	57,6 [44,5; 68,7]	58,9 [46,5; 69,4]
Monat 15	71,4 [25,8; 92,0]	54,1 [41,0; 65,5]	55,7 [43,2; 66,5]
Monat 18	71,4 [25,8; 92,0]	54,1 [41,0; 65,5]	55,7 [43,2; 66,5]
Monat 24	71,4 [25,8; 92,0]	54,1 [41,0; 65,5]	55,7 [43,2; 66,5]

Parameter	PMBCL	DLBCL+TFL	Gesamt
Mediane Dauer des Follow-up (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95%-KI]	22,9 [10,0; 24,1]	23,0 [22,8; 23,3]	23,0 [22,8; 23,3]
Cut-off-Datum: 11. August 2018			
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte mit objektivem Ansprechen; n: Anzahl der zensierten Patienten; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom			

Die mediane DOR für die Gesamtpopulation des Full-Analysis-Sets (Prüfarztbewertung) betrug 11,1 Monate (95%-KI: [4,2; NE]) mit einer medianen Follow-up-Dauer von 22,9 Monaten (95%-KI: [21,7; 23,2]). Die Schätzungen für den Anteil der Patienten mit einem Ansprechen zu Monat 3, 6, 12 und 24 lagen in der Gesamtpopulation bei 65,2%, 55,5%, 48,3% und 47,1%. In der Gesamtpopulation des FAS wurden 42 Patienten (48,8%) zensiert. Die Zensierung erfolgte bei einem Patienten aufgrund des Erhalts einer neuen Therapie und bei 41 Patienten aufgrund eines anhaltenden Ansprechens. Unter den nicht-zensierten Patienten wiesen 43 eine Krankheitsprogression auf und ein Patient verstarb.

In der Sensitivitätsanalyse (zentrale Beurteilung) des FAS konnte keine mediane DOR für die Gesamtpopulation ermittelt werden (95%-KI: [9,4; NE]). Die mediane Dauer des Follow-up betrug 23,0 Monate (95%-KI: [22,8; 23,3]) und die Schätzungen für den Anteil an Patienten mit einem Ansprechen zu Monat 3, 6, 12 und 24 lag bei 79,4%, 69,4%, 58,9% bzw. 55,7%. In der Gesamtpopulation wurden insgesamt 44 (58,7%) Patienten zensiert, davon 38 aufgrund eines anhaltenden Ansprechens, 4 aufgrund des Erhalts einer neuen Antikrebs-Therapie und 2 aufgrund des Beginns einer Wiederbehandlung vor PD. Unter den nicht-zensierten Patienten erlitten 26 eine Krankheitsprogression und 5 verstarben.

Im nachfolgenden werden die Kaplan-Meier-Kurven für die DOR des FAS dargestellt:

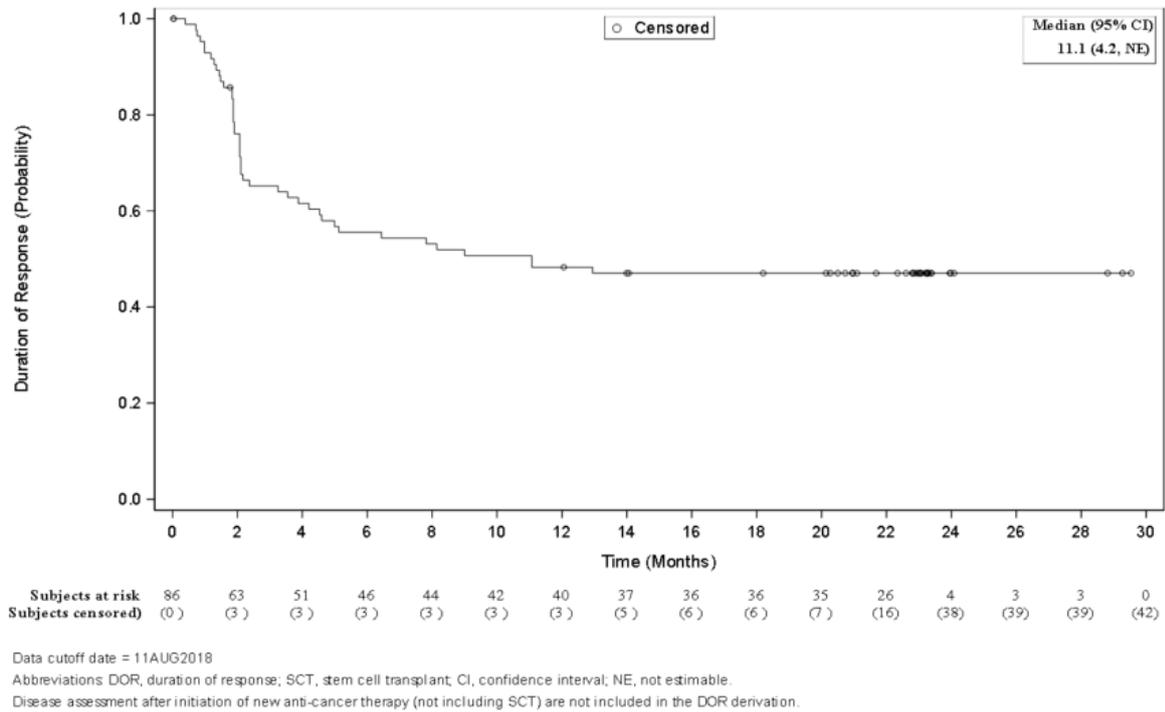


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); SCT: Stem Cell Transplant

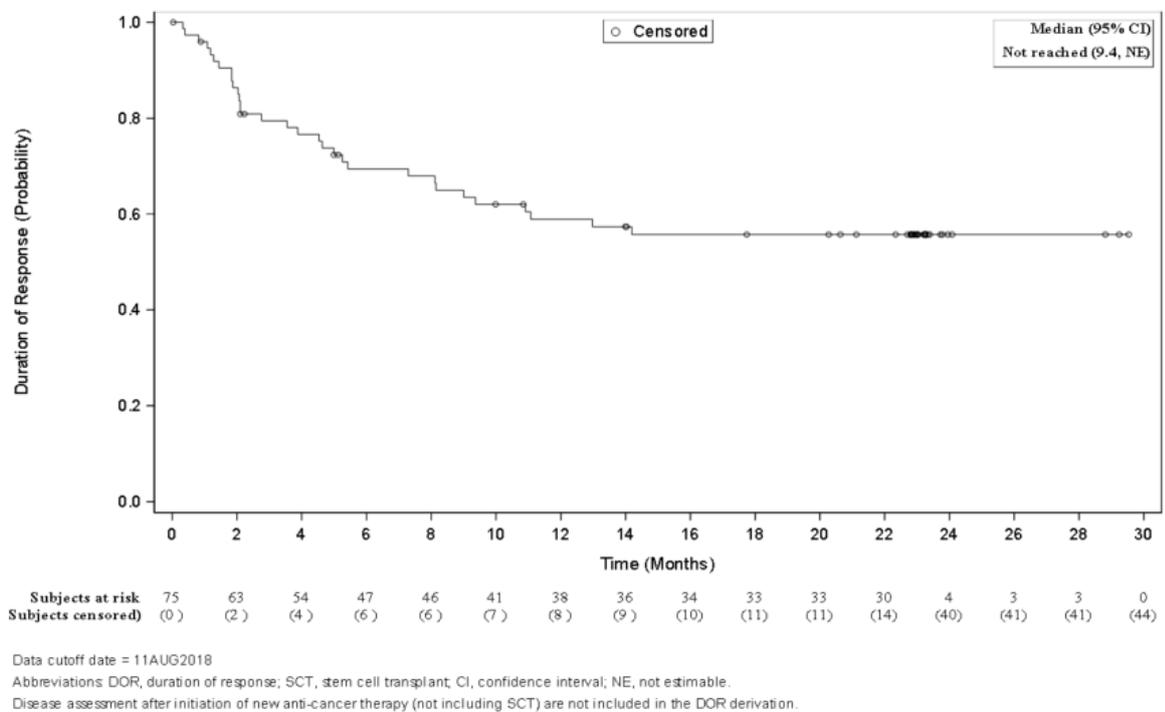


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable)

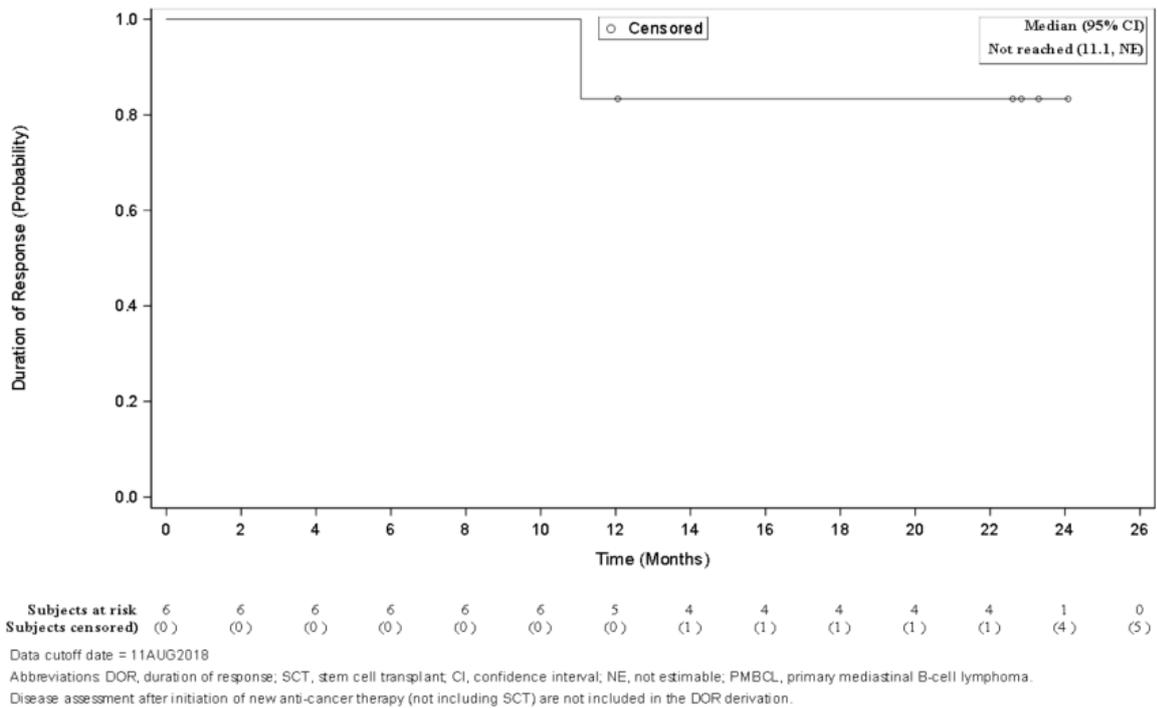


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); SCT: Stem Cell Transplant

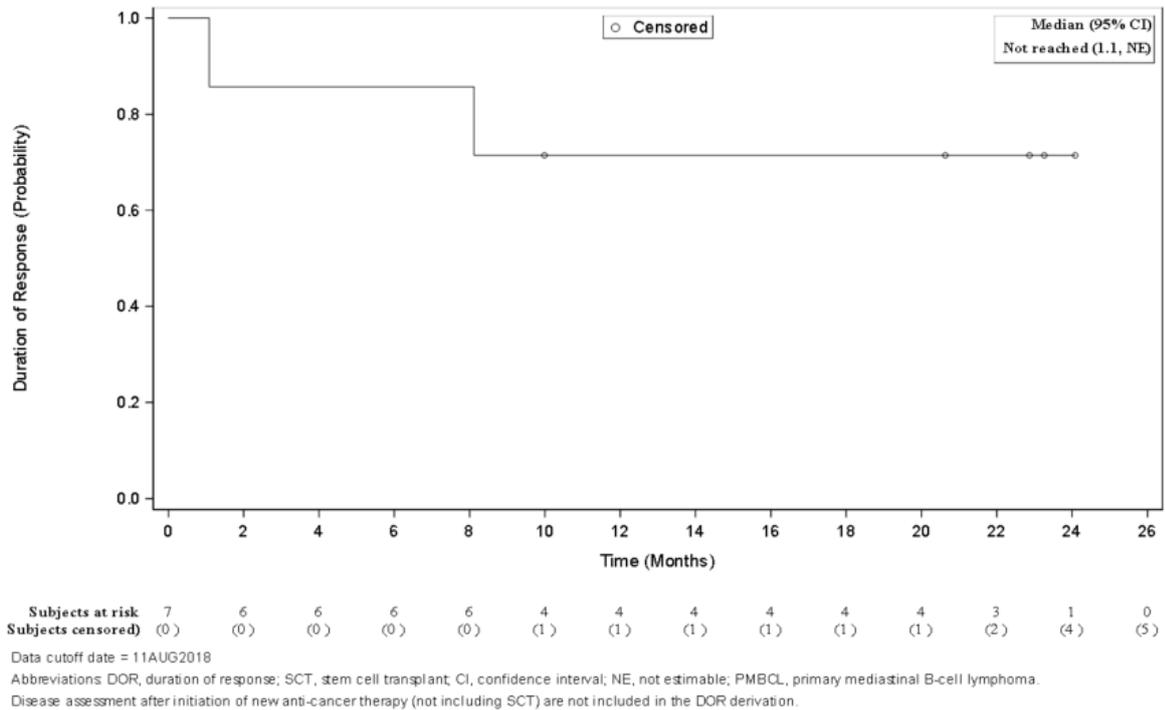


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Bewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); SCT: Stem Cell Transplant

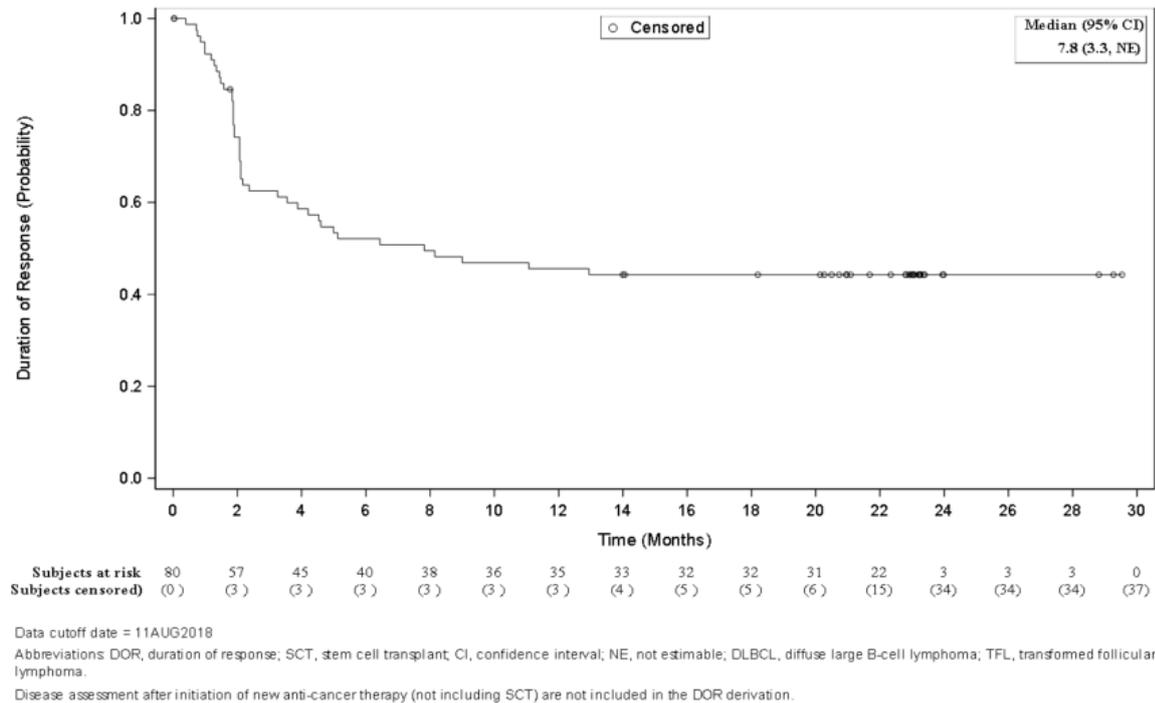
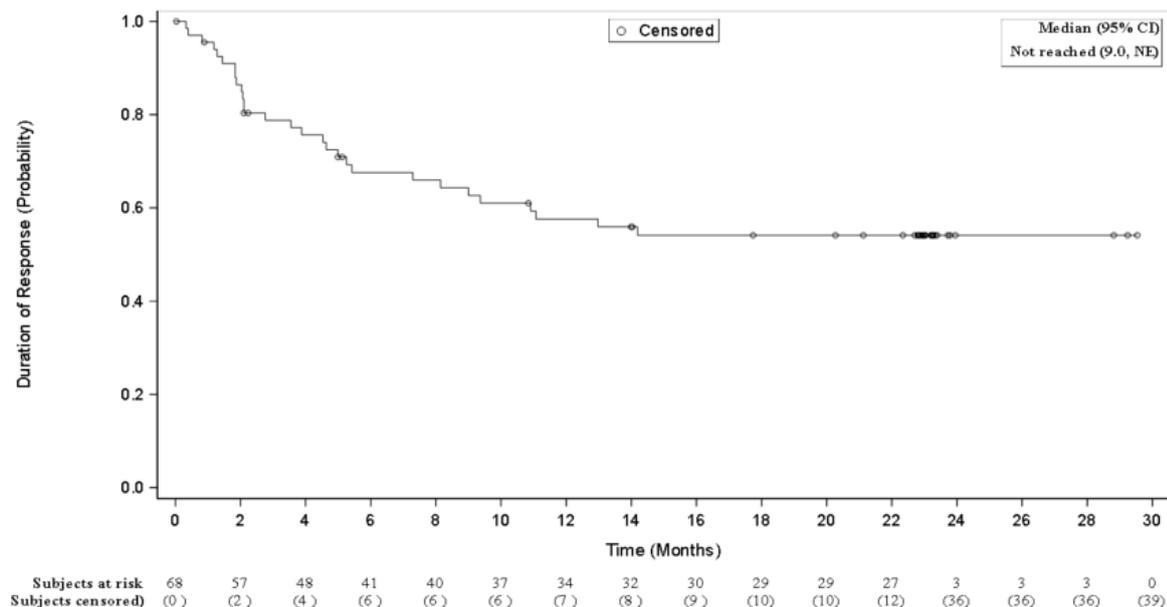


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum:

11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); SCT: Stem Cell Transplant TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbreviations: DOR, duration of response; SCT, stem cell transplant; CI, confidence interval; NE, not estimable; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; TFL, transformed follicular lymphoma.

Disease assessment after initiation of new anti-cancer therapy (not including SCT) are not included in the DOR derivation.

Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets

CI: Confidence Interval; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); SCT: Stem Cell Transplant; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom

4.3.2.3.3.5 Bestes Ansprechen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Bestes Ansprechen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-1	<p>Das beste Ansprechen wurde für jeden Patienten basierend auf der Beurteilung des Ansprechens – vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR), partielles Ansprechen (Partial Response, PR), stabile Erkrankung (Stable Disease, SD), progrediente Erkrankung (Progressive Disease, PD), nicht auswertbar (Not Evaluable, NE), nicht erhoben (Not Done, ND) – vorgenommen. Die Analysen werden zu jedem Zeitpunkt sowohl für die Beurteilung durch den Prüfarzt als auch für die zentrale Beurteilung (Sensitivitätsanalyse) vorgenommen, beides basierend auf den IWG 2007-Kriterien [9].</p> <p>Die Analysen zum besten Ansprechen wurden basierend auf dem mITT-Analyseset und auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt.</p> <p>Im Anhang 4-G befinden sich weitere Analysen zum letzten Update vom 11. August 2021. Da diese auf Daten basieren, die nach Monat 24 bis zum Progress gemäß institutionellen/lokalen Richtlinien und nicht standardisiert über eine Protokollvorgabe erfasst wurden, werden diese als weniger valide angesehen und somit nur ergänzend dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); IWG: International Working Group; mITT: Modified Intention to Treat; ND: Nicht erhoben (Not Done); NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei der pivotalen Studie ZUMA-1 um eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt „Bestes Ansprechen“ als möglicherweise hoch verzerrt. Dargestellt werden die Ergebnisse zum Datenschnitt 11. August 2018. Im Anhang 4-G befinden sich ergänzende Analysen zum letzten Update vom 11. August 2021.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Bestes Ansprechen“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL N=77	TFL (N=16)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
Prüfartzbewertung					
Patienten mit CR, n (%)	41 (53,2)	12 (75,0)	6 (75,0)	53 (57,0)	59 (58,4)
Patienten mit PR, n (%)	23 (29,9)	2 (12,5)	0 (0)	25 (26,9)	25 (24,8)
Patienten mit SD, n (%)	8 (10,4)	1 (6,3)	1 (12,5)	9 (9,7)	10 (9,9)
Patienten mit PD, n (%)	4 (5,2)	0 (0)	1 (12,5)	4 (4,3)	5 (5,0)
„Nicht erhoben“ ^a , n (%)	1 (1,3)	1 (6,3)	0 (0)	2 (2,2)	2 (2,0) ^a
Sensitivitätsanalyse: Zentrale Beurteilung					
Patienten mit CR, n (%)	39 (50,6)	10 (62,5)	6 (75,0)	49 (52,7)	55 (54,5)
Patienten mit PR, n (%)	15 (19,5)	4 (25,0)	1 (12,5)	19 (20,4)	20 (19,8)
Patienten mit SD, n (%)	16 (20,8)	1 (6,3)	0 (0)	17 (18,3)	17 (16,8)
Patienten mit PD, n (%)	6 (7,8)	0 (0)	1 (12,5)	6 (6,5)	7 (6,9)
„Nicht erhoben“ ^a , n (%)	1 (1,3)	1 (6,3)	0 (0)	2 (2,2)	2 (2,0) ^a
Cut-off-Datum: 11. August 2018					
a: Zwei Patienten starben vor der ersten Krankheitsbeurteilung.					
CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte mit					

Parameter	DLBCL N=77	TFL (N=16)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
Krankheitsbeurteilung zu Monat 6; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom					

In der Gesamtpopulation mit 101 Patienten des mITT-Analysis-Sets (Prüfarztbewertung) betrug der Anteil der Patienten mit CR 58,4%, mit PR 24,8%, mit einer SD 9,9% und einer PD 5,0%. Für zwei Patienten (2,0%) wurde als bestes Ansprechen „nicht erhoben“ ermittelt, da diese Patienten bereits vor der ersten Krankheitsbeurteilung verstorben sind.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen (zentrale Beurteilung) sind konsistent mit den Ergebnissen der primären Analyse. Hier betrug in der Gesamtpopulation der Anteil an Patienten mit CR 54,5%, mit PR 19,8%, mit einer SD 16,8% und mit einer PD 6,9%. Bei zwei Patienten (2,0%) wurde als bestes Ansprechen „nicht erhoben“ ermittelt, da sie bereits vor der ersten Krankheitsbeurteilung verstorben sind.

Zusätzlich werden die Ergebnisse anhand des Full-Analysis-Sets dargestellt.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Bestes Ansprechen“ – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL N=81	TFL (N=21)	PMBCL (N=9)	DLBCL+TFL (N=102)	Gesamt (N=111)
Prüfarztbewertung					
Patienten mit CR, n (%)	41 (50,6)	14 (66,7)	6 (66,7)	55 (53,9)	61 (55,0)
Patienten mit PR, n (%)	23 (28,4)	2 (9,5)	0 (0)	25 (24,5)	25 (22,5)
Patienten mit SD, n (%)	8 (9,9)	1 (4,8)	1 (11,1)	9 (8,8)	10 (9,0)
Patienten mit PD, n (%)	4 (4,9)	0 (0)	1 (11,1)	4 (3,9)	5 (4,5)
„Nicht erhoben“, n (%)	5 (6,2)	4 (19,0)	1 (11,1)	9 (8,8)	10 (9,0) ^a
Sensitivitätsanalyse: Zentrale Beurteilung					
Patienten mit CR, n (%)	39 (48,1)	10 (47,6)	6 (66,7)	49 (48,0)	55 (49,5)
Patienten mit PR, n (%)	15 (18,5)	4 (19,0)	1 (11,1)	19 (18,6)	20 (18,0)
Patienten mit SD, n (%)	16 (19,8)	1 (4,8)	0 (0)	17 (16,7)	17 (15,3)
Patienten mit PD, n (%)	6 (7,4)	0 (0)	1 (11,1)	6 (5,9)	7 (6,3)
„Nicht erhoben“, n (%)	5 (6,2)	6 (28,6)	1 (11,1)	11 (10,8)	12 (10,8) ^b
Cut-off-Datum: 11. August 2018					
a: Acht Patienten wurden nicht behandelt und zwei Patienten starben vor der ersten Krankheitsbeurteilung.					
b: Zehn Patienten wurden nicht behandelt und zwei Patienten starben vor der ersten Krankheitsbeurteilung.					
CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte mit Krankheitsbeurteilung zu Monat 6; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges					

Parameter	DLBCL N=81	TFL (N=21)	PMBCL (N=9)	DLBCL+TFL (N=102)	Gesamt (N=111)
B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom					

Die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets sind konsistent mit den Ergebnissen des mITT-Analysis-Sets. Dabei betrug der Anteil an Patienten mit CR 55,0%, mit PR 22,5%, mit einer SD 9,0% und einer PD 4,5%. Jedoch wurde für 10 Patienten (9,0%) als bestes Ansprechen „nicht erhoben“ ermittelt, davon wurden 8 Patienten nicht behandelt und 2 Patienten starben bereits vor der ersten Krankheitsbeurteilung.

Die Sensitivitätsanalysen (zentrale Beurteilung) weisen konsistente Ergebnisse mit der primären Analyse auf. Hier betrug in der Gesamtpopulation der Anteil an Patienten mit CR 49,5%, mit PR 18,0%, mit einer SD 15,3% und mit einer PD 6,3%. Bei 12 Patienten (10,8%) wurde das Ansprechen als „nicht erhoben“ bestimmt.

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-1	<p>Als unerwünschtes Ereignis (UE) gilt jedes schädliche medizinische Ereignis, welches ein Studienteilnehmer erlebt. Das Ereignis muss nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist ein UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tödlich • Lebensbedrohlich (setzt dem Patienten einem unmittelbaren Todesrisiko aus) • Erfordert stationären Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts • Resultiert in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit • Angeborene Anomalie/Geburtsfehler • Aus anderen medizinischen Gründen wichtiges schwerwiegendes Ereignis <p>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 einen medizinischen Eingriff erforderte, wurde nicht als UE betrachtet.</p> <p>Eine Krankheitsprogression, die durch Messung von malignen Läsionen auf Röntgenbildern oder mittels anderer Methoden festgestellt wurde, wurde nicht als (S)UE berichtet. Tod aufgrund von Krankheitsprogression in Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen sollte als der primäre Tumortyp (als B-Zell-Lymphom) berichtet werden. Wenn ein UE oder ein SUE auf die zu untersuchende Krankheit zurückzuführen ist, sind die Anzeichen und</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Symptome zu berichten. Eine Verschlechterung der Anzeichen und Symptome der in der Studie untersuchten Malignität wurde als UE gemeldet.</p> <p>Die UE werden von Studieneinschluss (d. h. Beginn der Leukapherese) bis 90 Tage/3 Monate nach der Infusion von Axi-Cel, die SUE ab Screening erhoben. Nach Monat 3 werden bis Monat 24 nach Behandlung mit Axi-Cel oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt, nur spezifische UE berichtet. Diese umfassen neurologische und hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen sowie sekundäre Malignitäten. Für Patienten, welche in die Studie eingeschlossen, aber nicht mit Axi-Cel behandelt wurden, endet die Beobachtungsperiode für UE 30 Tage nach der letzten studienspezifischen Prozedur (z. B. Leukapherese, konditionierende Chemotherapie).</p> <p>Die UE werden gemäß MedDRA Version 21.0 kodiert. Der Schweregrad der UE wird nach NCI-CTCAE Version 4.03 erhoben. Ereignisse im Zusammenhang mit dem Cytokine-Release Syndrome (CRS) werden sowohl als Syndrom mithilfe einer für CRS spezifischen Bewertungsskala [23] sowie mittels NCI-CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Individuelle Symptome im Zusammenhang mit CRS werden auch in herkömmlicher Weise als UE berichtet.</p> <p>Alle UE werden anhand der MedDRA-Systemorganklassen sowie der Preferred Terms und des schlimmsten Schweregrades erfasst. Mit Hilfe einer manuellen Sichtung wurden die Anteile der Grad ≥ 3 UE, der CRS-Ereignisse sowie der neurologischen Ereignisse mit einem Auftrittsdatum >14 Tage und <30 Tage nach Infusion von Axi-Cel und solcher Ereignisse >30 Tage nach Infusion von Axi-Cel überprüft.</p> <p>Folgende Ereignisse werden dargestellt (Cut-off-Datum 11. August 2018):</p> <p>Jegliche UE (auf Basis des Safety-Analysis-Sets sowie auf Basis des Full-Analysis-Sets)</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (mit CTCAE-Grad ≥ 3) im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie • UE (mit CTCAE-Grad ≥ 3) im Zusammenhang mit Axi-Cel • CRS-Ereignisse (mit CTCAE-Grad ≥ 3) • Neurologische Ereignisse (mit CTCAE-Grad ≥ 3) • SUE • SUE im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie • SUE im Zusammenhang mit Axi-Cel • Schwerwiegende neurologische Ereignisse <p>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, können nicht dargestellt werden, da diese aufgrund der einmaligen Infusion der Studienmedikation nicht auftreten können.</p> <p>Häufige UE (auf Basis des Safety-Analysis Sets)</p> <p>Häufige UE werden auf Basis der SOC und PT dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE bei $\geq 10\%$ der Patienten • UE mit CTCAE-Grad <3, UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und SUE bei $\geq 5\%$ der Patienten <p>UE von speziellem Interesse (auf Basis des Safety-Analysis Sets)</p> <p>Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRS • Neurologische Ereignisse • Zytopenien

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Infektionen • Autoimmunreaktionen/-erkrankungen • Sekundäre Malignität • Immunogenität • Antikörper gegen FMC63 • Tumorlyse-Syndrom • Hirnödem • Herzerkrankungen <p>Es werden die häufigsten UE von speziellem Interesse nach SOC und PT dargestellt ($\geq 5\%$ der Patienten oder >1 Studienteilnehmer).</p> <p>Für die oben genannten Operationalisierungen werden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt.</p> <p>Häufige UE nach SOC und PT und UE von speziellem Interesse auf Basis des Full-Analysis-Sets, sowie UE von Patienten mit Leukapherese aber ohne Infusion mit Axi-Cel werden im Anhang 4 G dargestellt</p>
<p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei der pivotalen Studie ZUMA-1 um eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ als möglicherweise hoch verzerrt. Dargestellt werden die Ergebnisse zum Datenschnitt 11. August 2018. Weitere systematische Analysen fanden nicht statt, da die UE systematisch bis Monat 3 nach der Infusion von Axi-Cel aufgezeichnet wurden. Diese 3 Monate waren von allen Patienten für den primären Datenschnitt abgeschlossen. Die gezielten (S)UE wurden bis Monat 24 erfasst. Da bei der zweiten Update-Analyse alle Studienteilnehmer mindestens 24 Monate nachbeobachtet wurden, sollte die Erfassung der UE mit der zweiten Update-Analyse abgeschlossen sein. Sollten allerdings weitere UE nach der zweiten Update-Analyse (zum Datenschnitt 11. August 2018) berichtet worden sein, so wurden diese gelistet und im Folgenden berichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-70: Übersicht über die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL (N=77)	TFL (N=16)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
UE	77 (100)	16 (100)	8 (100)	93 (100)	101 (100)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	76 (98,7)	15 (93,8)	8 (100)	91 (97,8)	99 (98,0)
UE im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie	75 (97,4)	15 (93,8)	7 (87,5)	90 (96,8)	97 (96,0)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	69 (89,6)	13 (81,3)	6 (75,0)	82 (88,2)	88 (87,1)
UE im Zusammenhang mit Axi-Cel	77 (100)	15 (93,8)	8 (100)	92 (98,9)	100 (99,0)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	50 (64,9)	10 (62,5)	5 (62,5)	60 (64,5)	65 (64,4)
CRS-Ereignisse	73 (94,8)	13 (81,3)	8 (100)	86 (92,5)	94 (93,1)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	10 (13)	1 (6,3)	0 (0)	11 (11,8)	11 (10,9)
Neurologische Ereignisse	50 (64,9)	12 (75,0)	4 (50,0)	62 (66,7)	66 (65,3)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	22 (28,6)	6 (37,5)	3 (37,5)	28 (30,1)	31 (30,7)

Hinweis: CRS-Ereignisse wurden basierend auf Lee *et al.*, 2014 eingestuft und auf Syndrom-Ebene wiedergegeben [23]. Die Einstufung nach Schweregrad wird basierend auf dem Syndrom durchgeführt.

Cut-off-Datum: 11. August 2018

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis

In der Gesamtpopulation erlitten alle Patienten (100%) ein oder mehrere unerwünschte Ereignisse. Davon zeigten 99 Patienten (98,0%) UE vom Schweregrad 3 oder höher. UE im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie zeigten 96,0% der Patienten, wobei 87,1% der Patienten einen Schweregrad von 3 oder höher hatten. Im Zusammenhang mit Axi-Cel stehende UE wurden bei 99,0% der Patienten beobachtet, wobei bei 64,4% der Patienten ein Schweregrad vom Grad 3 oder höher auftrat. Insgesamt hatten 94 Patienten (93,1%) ein CRS-Ereignis, es wurden allerdings nur bei 10,9% der Patienten CRS-Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 oder höher beobachtet. Neurologische Ereignisse traten bei 65,3% der Patienten auf, dabei lagen bei 30,7% der Patienten neurologische Ereignisse des CTCAE-Grads 3 oder höher vor.

Tabelle 4-71: Übersicht über die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL (N=81)	TFL (N=21)	PMBCL (N=9)	DLBCL+TFL (N=102)	Gesamt (N=111)
UE	77 (95,1)	18 (85,7)	8 (88,9)	95 (93,1)	103 (92,8)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	76 (93,8)	17 (81,0)	8 (88,9)	93 (91,2)	101 (91,0)
UE im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie	75 (92,6)	17 (81,0)	7 (77,8)	92 (90,2)	99 (89,2)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	69 (85,2)	15 (71,4)	6 (66,7)	84 (82,4)	90 (81,1)
UE im Zusammenhang mit Axi-Cel	77 (95,1)	15 (71,4)	8 (88,9)	92 (90,2)	100 (90,1)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	50 (61,7)	10 (47,6)	5 (55,6)	60 (58,8)	65 (58,6)
CRS-Ereignisse	73 (90,1)	13 (61,9)	8 (88,9)	86 (84,3)	94 (84,7)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	10 (12,3)	1 (4,8)	0 (0)	11 (10,8)	11 (9,9)
Neurologische Ereignisse	50 (61,7)	13 (61,9)	4 (44,4)	63 (61,8)	67 (60,4)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	22 (27,2)	6 (28,6)	3 (33,3)	28 (27,5)	31 (27,9)

Hinweis: CRS-Ereignisse wurden basierend auf Lee *et al.*, 2014 eingestuft und auf Syndrom-Ebene wiedergegeben [23]. Die Einstufung nach Schweregrad wird basierend auf dem Syndrom durchgeführt.

Cut-off-Datum: 11. August 2018

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis

In der Gesamtpopulation erlitten im Full-Analysis-Set 103 Patienten (92,8%) ein oder mehrere unerwünschte Ereignisse. Davon zeigten 101 Patienten (91,0%) UE vom Schweregrad 3 oder höher. UE im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie zeigten 89,2% der Patienten, wobei 81,1% der Patienten einen Schweregrad von 3 oder höher hatten. Im Zusammenhang mit Axi-Cel stehende UE wurden bei 90,1% der Patienten beobachtet, wobei bei 58,6% der Patienten ein Schweregrad vom Grad 3 oder höher auftrat. Insgesamt hatten 94 Patienten (84,7%) ein CRS-Ereignis, es wurden allerdings nur bei 9,9% der Patienten CRS-Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 oder höher beobachtet. Neurologische Ereignisse traten bei 60,4% der Patienten auf, dabei lagen bei 27,9% der Patienten neurologische Ereignisse des CTCAE-Grads 3 oder höher vor.

Tabelle 4-72: Übersicht über die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL N=77	TFL (N=16)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
SUE	42 (54,5)	9 (56,3)	4 (50,0)	51 (54,8)	55 (54,5)
SUE im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie	11 (14,3)	0 (0)	0 (0)	11 (11,8)	11 (10,9)
SUE im Zusammenhang mit Axi-Cel	28 (36,4)	7 (43,8)	2 (25,0)	35 (37,6)	37 (36,6)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	21 (27,3)	5 (31,3)	2 (25,0)	26 (28,0)	28 (27,7)
Cut-off-Datum: 11. August 2018					
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom					

Die Hälfte aller Patienten in der Gesamtpopulation (54,5%) im Safety-Analysis-Set erlebten ein oder mehrere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Dabei traten bei 10,9% der Patienten SUE im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie auf. SUE, die im Zusammenhang mit Axi-Cel standen, traten bei 36,6% der Patienten auf. Schwerwiegende neurologische Ereignisse sind in der Gesamtpopulation bei 27,7% aufgetreten.

Es ergaben sich keine Auffälligkeiten der Häufigkeiten bei Betrachtung der UE getrennt nach Lymphom-Entitäten (DLBCL, TFL und PMBCL bzw. DLBCL+TFL).

Tabelle 4-73: Übersicht über die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL (N=81)	TFL (N=21)	PMBCL (N=9)	DLBCL+TFL (N=102)	Gesamt (N=111)
SUE	42 (51,9)	10 (47,6)	4 (44,4)	52 (51,0)	56 (50,5)
SUE im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie	11 (13,6)	1 (4,8)	0 (0)	12 (11,8)	12 (10,8)
SUE im Zusammenhang mit Axi-Cel	28 (34,6)	7 (33,3)	2 (22,2)	35 (34,3)	37 (33,3)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	21 (25,9)	5 (23,8)	2 (22,2)	26 (25,5)	28 (25,2)
Cut-off-Datum: 11. August 2018					
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom					

Die Hälfte aller Patienten im Full-Analysis-Set der Gesamtpopulation (50,5%) erlebten ein oder mehrere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Dabei traten bei 10,8% der Patienten SUE im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie auf. SUE, die im Zusammenhang mit Axi-Cel standen, traten bei 33,3% der Patienten auf. Schwerwiegende neurologische Ereignisse wurden in der Gesamtpopulation bei 25,2% der Patienten beobachtet.

Es ergaben sich keine Auffälligkeiten der Häufigkeiten bei Betrachtung der UE getrennt nach Lymphom-Entitäten (DLBCL, TFL und PMBCL bzw. DLBCL+TFL).

UE und schwere UE nach Preferred Term und Systemorganklasse (Safety-Analysis-Set)

Die in der Studie häufig auftretenden UE (Inzidenz $\geq 10\%$) in mindestens einem der Behandlungsarme sind in Tabelle 4-74 dargestellt. Die in der Studie häufig auftretenden schweren UE (Inzidenz $\geq 5\%$) sind in Tabelle 4-75 aufgeführt. Auf die häufigen nicht schweren UE wird verzichtet, diese zeigten keine Unterschiede zu den häufigen UE.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 10\%$) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt- population N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	73 (94,8)	14 (87,5)	8 (100,0)	87 (93,5)	95 (94,1)
PT: Fieber	66 (85,7)	13 (81,3)	8 (100,0)	79 (84,9)	87 (86,1)
PT: Ermüdung	40 (51,9)	7 (43,8)	5 (62,5)	47 (50,5)	52 (51,5)
PT: Schüttelfrost	32 (41,6)	4 (25,0)	3 (37,5)	36 (38,7)	39 (38,6)
PT: Ödem peripher	17 (22,1)	1 (6,3)	1 (12,5)	18 (19,4)	19 (18,8)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	70 (90,9)	15 (93,8)	7 (87,5)	85 (91,4)	92 (91,1)
PT: Anämie	56 (72,7)	10 (62,5)	3 (37,5)	66 (71,0)	69 (68,3)
PT: Neutropenie	33 (42,9)	9 (56,3)	3 (37,5)	42 (45,2)	45 (44,6)
PT: Thrombozytopenie	29 (37,7)	5 (31,3)	2 (25,0)	34 (36,6)	36 (35,6)
PT: Febrile Neutropenie	27 (35,1)	3 (18,8)	5 (62,5)	30 (32,3)	35 (34,7)
PT: Leukopenie	17 (22,1)	2 (12,5)	1 (12,5)	19 (20,4)	20 (19,8)
PT: Lymphopenie	8 (10,4)	2 (12,5)	0 (0,0)	10 (10,8)	10 (9,9)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	65 (84,4)	15 (93,8)	7 (87,5)	80 (86,0)	87 (86,1)
PT: Übelkeit	44 (57,1)	9 (56,3)	7 (87,5)	53 (57,0)	60 (59,4)
PT: Diarrhö	34 (44,2)	8 (50,0)	1 (12,5)	42 (45,2)	43 (42,6)

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

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt- population N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>PT: Erbrechen</i>	22 (28,6)	7 (43,8)	5 (62,5)	29 (31,2)	34 (33,7)
<i>PT: Obstipation</i>	22 (28,6)	3 (18,8)	5 (62,5)	25 (26,9)	30 (29,7)
<i>PT: Abdominalschmerz</i>	12 (15,6)	2 (12,5)	1 (12,5)	14 (15,1)	15 (14,9)
<i>PT: Mundtrockenheit</i>	8 (10,4)	2 (12,5)	1 (12,5)	10 (10,8)	11 (10,9)
<i>PT: Bauch aufgetrieben</i>	5 (6,5)	0 (0,0)	2 (25,0)	5 (5,4)	7 (6,9)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	66 (85,7)	14 (87,5)	6 (75,0)	80 (86,0)	86 (85,1)
<i>PT: Appetit vermindert</i>	37 (48,1)	7 (43,8)	6 (75,0)	44 (47,3)	50 (49,5)
<i>PT: Hypalbuminämie</i>	31 (40,3)	8 (50,0)	2 (25,0)	39 (41,9)	41 (40,6)
<i>PT: Hypokalzämie</i>	29 (37,7)	9 (56,3)	3 (37,5)	38 (40,9)	41 (40,6)
<i>PT: Hypokaliämie</i>	26 (33,8)	6 (37,5)	2 (25,0)	32 (34,4)	34 (33,7)
<i>PT: Hyponatriämie</i>	23 (29,9)	8 (50,0)	3 (37,5)	31 (33,3)	34 (33,7)
<i>PT: Hypophosphatämie</i>	22 (28,6)	5 (31,3)	1 (12,5)	27 (29,0)	28 (27,7)
<i>PT: Hyperglykämie</i>	14 (18,2)	4 (25,0)	2 (25,0)	18 (19,4)	20 (19,8)
<i>PT: Hypomagnesiämie</i>	13 (16,9)	3 (18,8)	2 (25,0)	16 (17,2)	18 (17,8)
<i>PT: Dehydratation</i>	6 (7,8)	3 (18,8)	1 (12,5)	9 (9,7)	10 (9,9)
<i>PT: Hypermagnesiämie</i>	1 (1,3)	0 (0,0)	2 (25,0)	1 (1,1)	3 (3,0)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	62 (80,5)	14 (87,5)	8 (100,0)	76 (81,7)	84 (83,2)
<i>PT: Kopfschmerz</i>	35 (45,5)	7 (43,8)	5 (62,5)	42 (45,2)	47 (46,5)
<i>PT: Enzephalopathie</i>	28 (36,4)	6 (37,5)	1 (12,5)	34 (36,6)	35 (34,7)
<i>PT: Tremor</i>	23 (29,9)	5 (31,3)	1 (12,5)	28 (30,1)	29 (28,7)
<i>PT: Schwindelgefühl</i>	12 (15,6)	7 (43,8)	3 (37,5)	19 (20,4)	22 (21,8)
<i>PT: Aphasie</i>	14 (18,2)	3 (18,8)	1 (12,5)	17 (18,3)	18 (17,8)
<i>PT: Somnolenz</i>	11 (14,3)	3 (18,8)	1 (12,5)	14 (15,1)	15 (14,9)
<i>PT: Aufmerksamkeitsstörungen</i>	1 (1,3)	2 (12,5)	0 (0,0)	3 (3,2)	3 (3,0)
<i>PT: Erinnerungsvermögen eingeschränkt</i>	6 (7,8)	2 (12,5)	0 (0,0)	8 (8,6)	8 (7,9)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	54 (70,1)	11 (68,8)	7 (87,5)	65 (69,9)	72 (71,3)
<i>PT: Hypoxie</i>	25 (32,5)	4 (25,0)	1 (12,5)	29 (31,2)	30 (29,7)
<i>PT: Husten</i>	22 (28,6)	5 (31,3)	2 (25,0)	27 (29,0)	29 (28,7)
<i>PT: Dyspnoe</i>	14 (18,2)	3 (18,8)	3 (37,5)	17 (18,3)	20 (19,8)
<i>PT: Pleuraerguss</i>	12 (15,6)	1 (6,3)	1 (12,5)	13 (14,0)	14 (13,9)

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

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt- population N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SOC: Herzerkrankungen	54 (70,1)	11 (68,8)	4 (50,0)	65 (69,9)	69 (68,3)
<i>PT: Tachykardie</i>	31 (40,3)	8 (50,0)	1 (12,5)	39 (41,9)	40 (39,6)
<i>PT: Sinustachykardie</i>	19 (24,7)	1 (6,3)	1 (12,5)	20 (21,5)	21 (20,8)
<i>PT: Vorhofflimmern</i>	7 (9,1)	2 (12,5)	0 (0,0)	9 (9,7)	9 (8,9)
<i>PT: Herzstillstand</i>	2 (2,6)	2 (12,5)	0 (0,0)	4 (4,3)	4 (4,0)
<i>PT: Sinusbradykardie</i>	5 (6,5)	2 (12,5)	0 (0,0)	7 (7,5)	7 (6,9)
SOC: Gefäßerkrankungen	55 (71,4)	9 (56,3)	5 (62,5)	64 (68,8)	69 (68,3)
<i>PT: Hypotonie</i>	46 (59,7)	9 (56,3)	5 (62,5)	55 (59,1)	60 (59,4)
<i>PT: Hypertonie</i>	11 (14,3)	4 (25,0)	1 (12,5)	15 (16,1)	16 (15,8)
SOC: Untersuchungen	49 (63,6)	8 (50,0)	4 (50,0)	57 (61,3)	61 (60,4)
<i>PT: Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	27 (35,1)	5 (31,3)	2 (25,0)	32 (34,4)	34 (33,7)
<i>PT: Leukozytenzahl erniedrigt</i>	23 (29,9)	5 (31,3)	3 (37,5)	28 (30,1)	31 (30,7)
<i>PT: Thrombozytenzahl vermindert</i>	25 (32,5)	3 (18,8)	2 (25,0)	28 (30,1)	30 (29,7)
<i>PT: Lymphozytenzahl erniedrigt</i>	14 (18,2)	3 (18,8)	3 (37,5)	17 (18,3)	20 (19,8)
<i>PT: Alaninaminotransferase erhöht</i>	14 (18,2)	2 (12,5)	3 (37,5)	16 (17,2)	19 (18,8)
<i>PT: Aspartataminotransferase erhöht</i>	11 (14,3)	2 (12,5)	3 (37,5)	13 (14,0)	16 (15,8)
<i>PT: Gewicht erniedrigt</i>	12 (15,6)	3 (18,8)	1 (12,5)	15 (16,1)	16 (15,8)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	45 (58,4)	6 (37,5)	5 (62,5)	51 (54,8)	56 (55,4)
<i>PT: Rückenschmerzen</i>	12 (15,6)	1 (6,3)	1 (12,5)	13 (14,0)	14 (13,9)
<i>PT: Muskuläre Schwäche</i>	11 (14,3)	3 (18,8)	0 (0,0)	14 (15,1)	14 (13,9)
<i>PT: Myalgie</i>	10 (13,0)	2 (12,5)	1 (12,5)	12 (12,9)	13 (12,9)
<i>PT: Schmerz in einer Extremität</i>	8 (10,4)	2 (12,5)	2 (25,0)	10 (10,8)	12 (11,9)
<i>PT: Arthralgie</i>	10 (13,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	11 (11,8)	11 (10,9)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	39 (50,6)	7 (43,8)	3 (37,5)	46 (49,5)	49 (48,5)
<i>PT: Verwirrheitszustand</i>	20 (26,0)	6 (37,5)	2 (25,0)	26 (28,0)	28 (27,7)
<i>PT: Angst</i>	11 (14,3)	3 (18,8)	1 (12,5)	14 (15,1)	15 (14,9)
<i>PT: Schlaflosigkeit</i>	9 (11,7)	1 (6,3)	2 (25,0)	10 (10,8)	12 (11,9)
<i>PT: Agitiertheit</i>	6 (7,8)	2 (12,5)	1 (12,5)	8 (8,6)	9 (8,9)

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt- population N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31 (40,3)	6 (37,5)	4 (50,0)	37 (39,8)	41 (40,6)
PT: Harnwegsinfektion	6 (7,8)	2 (12,5)	0 (0,0)	8 (8,6)	8 (7,9)
PT: Herpes zoster	3 (3,9)	2 (12,5)	1 (12,5)	5 (5,4)	6 (5,9)
PT: Sinusitis	3 (3,9)	0 (0,0)	2 (25,0)	3 (3,2)	5 (5,0)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	26 (33,8)	3 (18,8)	3 (37,5)	29 (31,2)	32 (31,7)
PT: Ausschlag	3 (3,9)	2 (12,5)	0 (0,0)	5 (5,4)	5 (5,0)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	26 (33,8)	3 (18,8)	2 (25,0)	29 (31,2)	31 (30,7)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	11 (14,3)	2 (12,5)	2 (25,0)	13 (14,0)	15 (14,9)
PT: Hypogammaglobulinämie	10 (13,0)	2 (12,5)	1 (12,5)	12 (12,9)	13 (12,9)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (14,3)	2 (12,5)	1 (12,5)	13 (14,0)	14 (13,9)
PT: Sturz	5 (6,5)	2 (12,5)	0 (0,0)	7 (7,5)	7 (6,9)
SOC: Augenerkrankungen	6 (7,8)	3 (18,8)	3 (37,5)	9 (9,7)	12 (11,9)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (9,1)	2 (12,5)	1 (12,5)	9 (9,7)	10 (9,9)
Cut-off-Datum: 11. August 2018					
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Basierend auf der SOC traten UE aus folgenden SOC bei mehr als 30% der Patienten in der Gesamtpopulation des Safety-Analysis-Sets auf:

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (95 Patienten; 94,1%)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (92 Patienten; 91,1%)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (87 Patienten; 86,1%)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (86 Patienten; 85,1%)
- Erkrankungen des Nervensystems (84 Patienten; 83,2%)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (72 Patienten; 71,3%)

- Herzerkrankungen (69 Patienten; 68,3%)
- Gefäßerkrankungen (69 Patienten; 68,3%)
- Untersuchungen (61 Patienten; 60,4%)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (56 Patienten; 55,4%)
- Psychiatrische Erkrankungen (49 Patienten; 48,5%)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (41 Patienten; 40,6%)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (32 Patienten; 31,7%)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (31 Patienten; 30,7%)

Betrachtet man die UE getrennt nach Lymphom-Entitäten (DLBCL, TFL und PMBCL bzw. DLBCL+TFL) finden sich keine Auffälligkeiten.

Zum Datenschnitt 11. August 2019 wurde ein weiteres UE berichtet. Dabei handelt es sich um das PT Rektalkarzinom aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) bei einem Patienten mit DLBCL. Dieses stand in keinem Zusammenhang mit der Axi-Cel.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt- population N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	60 (77,9)	13 (81,3)	6 (75,0)	73 (78,5)	79 (78,2)
PT: Anämie	36 (46,8)	7 (43,8)	2 (25,0)	43 (46,2)	45 (44,6)
PT: Neutropenie	29 (37,7)	7 (43,8)	3 (37,5)	36 (38,7)	39 (38,6)
PT: Febrile Neutropenie	24 (31,2)	2 (12,5)	5 (62,5)	26 (28,0)	31 (30,7)
PT: Thrombozytopenie	20 (26,0)	3 (18,8)	1 (12,5)	23 (24,7)	24 (23,8)
PT: Leukopenie	15 (19,5)	2 (12,5)	1 (12,5)	17 (18,3)	18 (17,8)
PT: Lymphopenie	7 (9,1)	1 (6,3)	0 (0)	8 (8,6)	8 (7,9)
SOC: Untersuchungen	36 (46,8)	5 (31,3)	3 (37,5)	41 (44,1)	44 (43,6)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	26 (33,8)	5 (31,3)	2 (25,0)	31 (33,3)	33 (32,7)
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	22 (28,6)	4 (25,0)	3 (37,5)	26 (28,0)	29 (28,7)
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	14 (18,2)	3 (18,8)	3 (37,5)	17 (18,3)	20 (19,8)
PT: Thrombozytenzahl vermindert	13 (16,9)	2 (12,5)	0 (0)	15 (16,1)	15 (14,9)

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

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt- population N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	30 (39,0)	7 (43,8)	1 (12,5)	37 (39,8)	38 (37,6)
<i>PT: Hypophosphatämie</i>	14 (18,2)	3 (18,8)	1 (12,5)	17 (18,3)	18 (17,8)
<i>PT: Hyponatriämie</i>	10 (13,0)	0 (0)	0 (0)	10 (10,8)	10 (9,9)
<i>PT: Hypokalzämie</i>	5 (6,5)	1 (6,3)	0 (0)	6 (6,5)	6 (5,9)
<i>PT: Hypokaliämie</i>	1 (1,3)	2 (12,5)	0 (0)	3 (3,2)	3 (3,0)
<i>PT: Dehydratation</i>	1 (1,3)	2 (12,5)	0 (0)	3 (3,2)	3 (3,0)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	20 (26,0)	7 (43,8)	2 (25,0)	27 (29,0)	29 (28,7)
<i>PT: Enzephalopathie</i>	17 (22,1)	4 (25,0)	1 (12,5)	21 (22,6)	22 (21,8)
<i>PT: Aphasie</i>	6 (7,8)	1 (6,3)	1 (12,5)	7 (7,5)	8 (7,9)
<i>PT: Somnolenz</i>	6 (7,8)	1 (6,3)	0 (0)	7 (7,5)	7 (6,9)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (26,0)	5 (31,3)	1 (12,5)	25 (26,9)	26 (25,7)
<i>PT: Pneumonie</i>	5 (6,5)	1 (6,3)	1 (12,5)	6 (6,5)	7 (6,9)
<i>PT: Lungeninfektion</i>	5 (6,5)	1 (6,3)	0 (0)	6 (6,5)	6 (5,9)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (18,2)	4 (25,0)	1 (12,5)	18 (19,4)	19 (18,8)
<i>PT: Fieber</i>	9 (11,7)	3 (18,8)	1 (12,5)	12 (12,9)	13 (12,9)
SOC: Gefäßerkrankungen	14 (18,2)	4 (25,0)	1 (12,5)	18 (19,4)	19 (18,8)
<i>PT: Hypotonie</i>	11 (14,3)	3 (18,8)	0 (0)	14 (15,1)	14 (13,9)
<i>PT: Hypertonie</i>	5 (6,5)	2 (12,5)	1 (12,5)	7 (7,5)	8 (7,9)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (16,9)	1 (6,3)	2 (25,0)	14 (15,1)	16 (15,8)
<i>PT: Hypoxie</i>	9 (11,7)	0 (0)	0 (0)	9 (9,7)	9 (8,9)
<i>PT: Dyspnoe</i>	0 (0)	0 (0)	2 (25,0)	0 (0)	2 (2,0)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	10 (13,0)	3 (18,8)	1 (12,5)	13 (14,0)	14 (13,9)
<i>PT: Verwirrheitszustand</i>	7 (9,1)	2 (12,5)	1 (12,5)	9 (9,7)	10 (9,9)
<i>PT: Agitiertheit</i>	2 (2,6)	2 (12,5)	0 (0)	4 (4,3)	4 (4,0)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (9,1)	3 (18,8)	0 (0)	10 (10,8)	10 (9,9)
SOC: Herzerkrankungen	7 (9,1)	3 (18,8)	0 (0)	10 (10,8)	10 (9,9)
<i>PT: Vorhofflimmern</i>	2 (2,6)	2 (12,5)	0 (0)	4 (4,3)	4 (4,0)
<i>PT: Herzstillstand</i>	2 (2,6)	2 (12,5)	0 (0)	4 (4,3)	4 (4,0)

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

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt- population N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (7,8)	1 (6,3)	0 (0)	7 (7,5)	7 (6,9)
PT: B-Zell-Lymphom	4 (5,2)	0 (0)	0 (0)	4 (4,3)	4 (4,0)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (6,5)	2 (12,5)	0 (0)	7 (7,5)	7 (6,9)
Cut-off-Datum: 11. August 2018					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TFL: Transformiertes folliculäres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Basierend auf der SOC traten UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus folgenden SOC bei mehr als 20% der Patienten in der Gesamtpopulation des Safety-Analysis-Sets auf:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (79 Patienten; 78,2%)
- Untersuchungen (44 Patienten; 43,6%)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (38 Patienten; 37,6%)
- Erkrankungen des Nervensystems (29 Patienten; 28,7%)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (26 Patienten; 25,7%)

Betrachtet man die UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 getrennt nach Lymphom-Entitäten (DLBCL, TFL und PMBCL bzw. DLBCL+TFL) finden sich keine Auffälligkeiten.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für häufige SUE nach PT (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamtpopulation N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PT: Enzephalopathie	16 (20,8)	2 (12,5)	1 (12,5)	18 (19,4)	19 (18,8)
PT: Fieber	7 (9,1)	1 (6,3)	0 (0)	8 (8,6)	8 (7,9)
PT: Lungeninfektion	5 (6,5)	1 (6,3)	0 (0)	6 (6,5)	6 (5,9)
PT: Pneumonie	4 (5,2)	1 (6,3)	1 (12,5)	5 (5,4)	6 (5,9)

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamtpopulation N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PT: Verwirrtheitszustand	3 (3,9)	1 (6,3)	1 (12,5)	4 (4,3)	5 (5,0)
PT: Febrile Neutropenie	5 (6,5)	0 (0)	0 (0)	5 (5,4)	5 (5,0)
PT: B-Zell- Lymphom	4 (5,2)	0 (0)	0 (0)	4 (4,3)	4 (4,0)
PT: Agitiertheit	1 (1,3)	2 (12,5)	0 (0)	3 (3,2)	3 (3,0)
PT: Herzstillstand	2 (2,6)	2 (12,5)	0 (0)	4 (4,3)	4 (4,0)
Cut-off-Datum: 11. August 2018					
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom					

Zum Datenschnitt 11. August 2021 wurde für einen Patienten (mit TFL) ein weiteres SUE berichtet. Das SUE war das myelodysplastisches Syndrom, das für den Patienten schließlich fatal war.

UE von besonderem Interesse

Identifizierte Risiken – CRS

Das CRS schließt unter anderem folgende Symptome ein: Fieber, febrile Neutropenie, Hypotonie, akutes Kapillarlecksyndrom, erhöhter Kreatinin-Spiegel, Niereninsuffizienz, Hypoxie und Pleuraerguss. Alle Fälle von CRS wurden hinsichtlich des Symptom-Schweregrades nach Lee *et al.* 2014 klassifiziert und als in Verbindung mit Axi-Cel stehend angesehen. Die einzelnen Symptome des CRS werden gemäß NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft [23].

Tabelle 4-77: Ergebnisse zu CRS-Ereignissen (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt- population N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CRS-Ereignisse	73 (94,8)	13 (81,3)	8 (100)	86 (92,5)	94 (93,1)
Davon CTCAE-Grad ≥ 3	10 (13,0)	1 (6,3)	0 (0)	11 (11,8)	11 (10,9)
<i>Pyrexie</i>	58 (75,3)	12 (75,0)	8 (100)	70 (75,3)	78 (77,2)
<i>Hypotonie</i>	35 (45,5)	3 (18,8)	3 (37,5)	38 (40,9)	41 (40,6)
<i>Hypoxie</i>	18 (23,4)	3 (18,8)	1 (12,5)	21 (22,6)	22 (21,8)
<i>Tachykardie</i>	17 (22,1)	4 (25,0)	1 (12,5)	21 (22,6)	22 (21,8)

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt- population N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Schüttelfrost	16 (20,8)	2 (12,5)	2 (25,0)	18 (19,4)	20 (19,8)
Sinustachykardie	7 (9,1)	0 (0)	1 (12,5)	7 (7,5)	8 (7,9)
Kopfschmerzen	4 (5,2)	0 (0)	1 (12,5)	4 (4,3)	5 (5,0)
Myalgie	4 (5,2)	0 (0)	0 (0)	4 (4,3)	4 (4,0)

Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. CRS wurde basierend auf Lee *et al.*, 2014 hinsichtlich des Schweregrades eingestuft [23]. Die UE werden basierend auf MedDRA Version 21.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft.

Cut-off-Datum: 11. August 2018

CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NCI: National Cancer Institute; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis

Insgesamt wurden mit einem CRS assoziierte Symptome bei 94 Patienten (93,1%) beobachtet. Davon zeigten 11 Patienten (10,9%) einen Grad von größer oder gleich 3.

Die häufigsten CRS-Symptome jeglichen Grades, die Gesamtpopulation betreffend, waren Pyrexie (77,2%), Hypotonie (40,6%), Hypoxie (21,8%), Tachykardie (21,8%) und Schüttelfrost (19,8%). Die meisten dieser Ereignisse waren nicht schwer.

Auch ergaben sich keine Auffälligkeiten der Häufigkeiten bei Betrachtung der UE getrennt nach Lymphom-Entitäten (DLBCL, TFL und PMBCL bzw. DLBCL+TFL).

Identifizierte Risiken – Neurologische Ereignisse

Neurologische Ereignisse wurden basierend auf den bekannten neurologischen Toxizitäten identifiziert, welche mit einer Anti-CD19-Immuntherapie assoziiert sind [49].

Tabelle 4-78: Ergebnisse zu neurologischen Ereignissen (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt- population N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Neurologische Ereignisse	50 (64,9)	12 (75,0)	4 (50,0)	62 (66,7)	66 (65,3)
Davon CTCAE-Grad ≥ 3	22 (28,6)	6 (37,5)	3 (37,5)	28 (30,1)	31 (30,7)
Enzephalopathie	28 (36,4)	6 (37,5)	1 (12,5)	34 (36,6)	35 (34,7)
Tremor	23 (29,9)	5 (31,3)	1 (12,5)	28 (30,1)	29 (28,7)

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt- population N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Verwirrtheitszustand</i>	20 (26)	6 (37,5)	2 (25,0)	26 (28,0)	28 (27,7)
<i>Aphasie</i>	14 (18,2)	3 (18,8)	1 (12,5)	17 (18,3)	18 (17,8)
<i>Somnolenz</i>	11 (14,3)	3 (18,8)	1 (12,5)	14 (15,1)	15 (14,9)
<i>Agitation</i>	6 (7,8)	2 (12,5)	1 (12,5)	8 (8,6)	9 (8,9)
<i>Gedächtnisstörungen</i>	6 (7,8)	2 (12,5)	0 (0)	8 (8,6)	8 (7,9)
<i>Bewusstseinsveränderungen</i>	6 (7,8)	1 (6,3)	0 (0)	7 (7,5)	7 (6,9)
<i>Dysarthrie</i>	3 (3,9)	0 (0)	2 (25,0)	3 (3,2)	5 (5,0)
<i>Halluzinationen</i>	4 (5,2)	0 (0)	0 (0)	4 (4,3)	4 (4,0)
<i>Krampfanfälle</i>	4 (5,2)	0 (0)	0 (0)	4 (4,3)	4 (4,0)
<i>Aufmerksamkeitsstörungen</i>	1 (1,3)	2 (12,5)	0 (0)	3 (3,2)	3 (3,0)

Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. CRS wurde basierend auf Lee *et al.*, 2014 hinsichtlich des Schweregrades eingestuft [23]. Die UE werden basierend auf MedDRA Version 21.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft.

Cut-off-Datum: 11. August 2018

CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NCI: National Cancer Institute; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis

In der Gesamtpopulation zeigten 66 Patienten (65,3%) mindestens ein neurologisches Ereignis. Davon waren bei 31 Patienten (30,7%) die Ereignisse des CTCAE-Grads ≥ 3 .

Die häufigsten neurologischen Ereignisse jeglichen Grades waren in der Gesamtpopulation Enzephalopathie (34,7%), Tremor (28,7%), Verwirrtheitszustand (27,7%), Aphasie (17,8%), Somnolenz (14,9%), Agitation (8,9%) und Gedächtnisstörungen (7,9%).

Bei Betrachtung der UE getrennt nach Lymphom-Entitäten (DLBCL, TFL und PMBCL bzw. DLBCL+TFL) ergaben sich keine Auffälligkeiten in den auftretenden Häufigkeiten.

Identifizierte Risiken – Zytopenien

Zytopenien bzw. anhaltende Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie; mit einer Dauer von ≥ 30 Tagen) wurden erfasst und sind nachfolgend dargestellt:

Tabelle 4-79: Ergebnisse zu Zytopenien (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt- population N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Thrombozytopenie	51 (66,2)	8 (50,0)	4 (50,0)	59 (63,4)	63 (62,4)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	33 (42,9)	5 (31,3)	1 (12,5)	38 (40,9)	39 (38,6)
<i>Thrombozytopenie</i>	29 (37,7)	5 (31,3)	2 (25,0)	34 (36,6)	36 (35,6)
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	25 (32,5)	3 (18,8)	2 (25,0)	28 (30,1)	30 (29,7)
Anhaltende Thrombozytopenie	35 (45,5)	4 (25,0)	2 (25,0)	39 (41,9)	41 (40,6)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	21 (27,3)	3 (18,8)	0 (0)	24 (25,8)	24 (23,8)
<i>Anhaltende Thrombozytopenie</i>	19 (24,7)	3 (18,8)	0 (0)	22 (23,7)	22 (23,7)
<i>Anhaltende Thrombozytenzahl vermindert</i>	17 (22,1)	1 (6,3)	2 (25,0)	18 (19,4)	20 (19,8)
Neutropenie	68 (88,3)	13 (81,3)	6 (75,0)	81 (87,1)	87 (86,1)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	64 (83,1)	10 (62,5)	6 (75,0)	74 (79,6)	80 (79,2)
<i>Neutropenie</i>	33 (42,9)	9 (56,3)	3 (37,5)	42 (45,2)	45 (44,6)
<i>Febrile Neutropenie</i>	27 (35,1)	3 (18,8)	5 (62,5)	30 (32,3)	35 (34,7)
<i>Neutrophilenzahl vermindert</i>	27 (35,1)	5 (31,3)	2 (25,0)	32 (34,4)	34 (33,7)
Anhaltende Neutropenie	29 (37,7)	6 (37,5)	1 (12,5)	35 (37,6)	36 (35,6)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	22 (28,6)	4 (25,0)	0 (0)	26 (28,0)	26 (25,7)
<i>Anhaltende Neutropenie</i>	15 (19,5)	4 (25,0)	0 (0)	19 (20,4)	19 (18,8)
<i>Anhaltende febrile Neutropenie</i>	3 (3,9)	0 (0)	0 (0)	3 (3,2)	3 (3,0)
<i>Anhaltende Neutrophilenzahl vermindert</i>	14 (18,2)	2 (12,5)	1 (12,5)	16 (17,2)	17 (16,8)
Anämie	56 (72,7)	10 (62,5)	3 (37,5)	66 (71,0)	69 (68,3)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	36 (46,8)	7 (43,8)	2 (25,0)	43 (46,2)	45 (44,6)
<i>Anämie</i>	56 (72,7)	10 (62,5)	3 (37,5)	66 (71,0)	69 (68,3)
Anhaltende Anämie	26 (33,8)	2 (12,5)	1 (12,5)	28 (30,1)	29 (28,7)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	9 (11,7)	0 (0)	1 (12,5)	9 (9,7)	10 (9,9)
<i>Anhaltende Anämie</i>	26 (33,8)	2 (12,5)	1 (12,5)	28 (30,1)	29 (28,7)

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt- population N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. CRS wurde basierend auf Lee et al., 2014 hinsichtlich des Schweregrades eingestuft [23]. Die UE werden basierend auf MedDRA Version 21.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft.					
Anhaltende Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien sind definiert als Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien, die mindestens 30 Tage anhalten.					
Cut-off-Datum: 11. August 2018					
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NCI: National Cancer Institute; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis					

In der Gesamtpopulation traten bei 63 Patienten (62,4%) Thrombozytopenien auf, dabei trat bei 38,6% der Patienten eine Thrombozytopenie vom CTCAE-Grad 3 oder höher auf. 40,6% der Patienten zeigten eine anhaltende Thrombozytopenie (bei 23,8% der Patienten vom CTCAE-Grad 3 oder höher). Neutropenien zeigten sich bei 86,1% der Patienten, wobei es sich bei 79,2% der Patienten um Neutropenien vom CTCAE-Grad 3 oder höher handelte. 35,6% der Patienten zeigten eine anhaltende Neutropenie (bei 25,7% der Patienten vom CTCAE-Grad 3 oder höher). Eine Anämie wiesen 68,3% der Patienten auf, dabei handelte es sich bei 44,6% der Patienten um eine Anämie vom CTCAE-Grad 3 oder höher. 28,7% der Patienten zeigten eine anhaltende Anämie, wobei es sich bei 9,9% der Patienten um eine anhaltende Anämie vom CTCAE-Grad 3 oder höher handelte.

Es ergaben sich keine Auffälligkeiten der Häufigkeiten bei Betrachtung der UE getrennt nach Lymphom-Entitäten (DLBCL, TFL und PMBCL bzw. DLBCL+TFL).

Identifizierte Risiken – Infektionen

Auf Ebene der SOC wurde im Safety-Analysis-Set innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ für 41 Patienten (40,6%) von UE jeglichen Grades berichtet.

Tabelle 4-80: Ergebnisse zu Infektionen (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt- population N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Bakterielle Infektionen	14 (18,2)	1 (6,3)	0 (0)	15 (16,1)	15 (14,9)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	8 (10,4)	1 (6,3)	0 (0)	9 (9,7)	9 (8,9)
<i>Clostridium-difficile-Infektion</i>	5 (6,5)	0 (0)	0 (0)	5 (5,4)	5 (5,0)

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt- population N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Virale Infektionen	15 (19,5)	2 (12,5)	2 (25,0)	17 (18,3)	19 (18,8)
UE CTCAE-Grad ≥3	5 (6,5)	0 (0)	0 (0)	5 (5,4)	5 (5,0)
<i>Herpes Zoster</i>	3 (3,9)	2 (12,5)	1 (12,5)	5 (5,4)	6 (5,9)
Opportunistische Infektionen	3 (3,9)	2 (12,5)	0 (0)	5 (5,4)	5 (5,0)
UE CTCAE-Grad ≥3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Andere Infektionen	22 (28,6)	5 (31,3)	3 (37,5)	27 (29,0)	30 (29,7)
UE CTCAE-Grad ≥3	15 (19,5)	4 (25,0)	1 (12,5)	19 (20,4)	20 (19,8)
<i>Pneumonie</i>	7 (9,1)	1 (6,3)	1 (12,5)	8 (8,6)	9 (8,9)
<i>Lungeninfektion</i>	6 (7,8)	1 (6,3)	0 (0)	7 (7,5)	7 (6,9)
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	6 (7,8)	1 (6,3)	1 (12,5)	7 (7,5)	8 (7,9)
<i>Harnwegsinfektion</i>	6 (7,8)	2 (12,5)	0 (0)	8 (8,6)	8 (7,9)
<i>Sinusitis</i>	3 (3,9)	0 (0)	2 (25,0)	3 (3,2)	5 (5,0)
Cut-off-Datum: 11. August 2018					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Insgesamt traten bei 15 Patienten (14,9%) bakterielle Infektionen auf, dabei bei 8,9% vom CTCAE-Grad 3 oder höher. Bei insgesamt 19 Patienten (18,8%) traten virale Infektionen auf, dabei bei 5,0% vom CTCAE-Grad 3 oder höher. Opportunistische Infektionen wurden bei 5 Patienten (5,0%) beobachtet, diese waren alle nicht schwer. Andere Infektionen traten bei 30 Patienten (29,7%) auf, dabei bei 19,8% der Patienten vom CTCAE-Grad 3 oder höher.

Es ergaben sich keine Auffälligkeiten der Häufigkeiten bei Betrachtung der UE getrennt nach Lymphom-Entitäten (DLBCL, TFL und PMBCL bzw. DLBCL+TFL).

Potenzielle Risiken – Autoimmunreaktionen/-erkrankungen

Es wurden keine Autoimmunreaktionen/-erkrankungen beobachtet.

Potenzielle Risiken – Sekundäre Malignitäten

Für Patienten mit NHL besteht das Risiko der Entwicklung von sekundären Malignitäten [50, 51]. Zwei der mit Axi-Cel behandelten Patienten entwickelten im Verlauf der Studie ein myelodysplastisches Syndrom (ein Patient mit DLBCL, ein Patient mit TFL).

Potenzielle Risiken – Immunogenität

Die Patienten wurden bezüglich der Entwicklung von Antikörpern gegen FMC63 (der parentale murine Antikörper, der für die Entwicklung der Anti-CD19-scFV-Region des CAR-Konstruktes benutzt wurde) sowie gegen bovines Serumalbumin (eine Spurenverunreinigung, die im Rahmen des Herstellungsprozesses auftreten kann) untersucht.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für die Untersuchung auf Antikörper gegen FMC63 – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt- population N=101
<i>Patienten mit Ergebnis zu Studienbeginn</i>	76	14	7	89	98
Antikörper-positiv zu Studienbeginn, n (%)	3 (3,9)	0 (0)	0 (0)	3 (3,2)	3 (3,1)
<i>Patienten mit Ergebnis nach Studienbeginn</i>	75	15	7	90	97
Antikörper-positiv nach Studienbeginn mit negativem Test oder ohne Testergebnis zu Studienbeginn, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0,0)	0 (0)
Cut-off-Datum: 11. August 2018					
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom					

Von den 98 zu Studienbeginn oder im Verlauf der Studie getesteten Patienten zeigten 95 ein negatives Ergebnis im Hinblick auf anti-FMC63-Antikörper zu Studienbeginn. Alle 95 Patienten mit negativem Testergebnis waren auch zu Woche 4 und Monat 3 noch negativ bezüglich anti-FMC63-Antikörpern. Drei Patienten (3,1%) zeigten ein positives Ergebnis zu Studienbeginn.

Potenzielle Risiken – Tumorlysesyndrom

Es wurde ein Fall von Tumorlysesyndrom im Safety-Analyse-Set (DLBCL) berichtet, welcher als nicht im Zusammenhang mit Axi-Cel stehend bewertet wurde.

Weitere UE von besonderem Interesse – Hirnödem

Es wurden keine Hirnödeme berichtet.

*Weitere UE von besonderem Interesse – Herzerkrankungen*Tabelle 4-82: Ergebnisse zu Herzerkrankungen (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamtpopulation N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit kardialen Arrhythmien	54 (70,1)	11 (68,8)	4 (50,0)	65 (69,9)	69 (68,3)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	7 (9,1)	3 (18,8)	0 (0)	10 (10,8)	10 (9,9)
<i>PT: Tachykardie</i>	31 (40,3)	8 (50,0)	1 (12,5)	39 (41,9)	40 (39,6)
<i>PT: Sinustachykardie</i>	19 (24,7)	1 (6,3)	1 (12,5)	20 (21,5)	21 (20,8)
<i>PT: Vorhofflimmern</i>	7 (9,1)	2 (12,5)	0 (0,0)	9 (9,7)	9 (8,9)
<i>PT: Sinusbradykardie</i>	5 (6,5)	2 (12,5)	0 (0,0)	7 (7,5)	7 (6,9)
<i>PT: Vorhofflattern</i>	6 (7,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (6,5)	6 (5,9)
<i>PT: Ventrikuläre Arrhythmie</i>	3 (3,9)	1 (6,3)	1 (12,5)	4 (4,3)	5 (5,0)
<i>PT: Herzstillstand</i>	2 (2,6)	2 (12,5)	0 (0)	4 (4,3)	4 (4,0)
Patienten mit Herzinsuffizienz	9 (11,7)	0 (0)	0 (0)	9 (9,7)	9 (8,9)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	5 (6,5)	0 (0)	0 (0)	5 (5,4)	5 (5,0)
<i>PT: Lungenödem</i>	6 (7,8)	0 (0)	0 (0)	6 (6,5)	6 (5,9)
<i>PT: Ejektionsfraktion vermindert</i>	4 (5,2)	0 (0)	0 (0)	4 (4,3)	4 (4,0)

Cut-off-Datum: 11. August 2018

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); PT: Preferred Term; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis

Insgesamt hatten 68,3% der Patienten eine kardiale Arrhythmie, dabei traten allerdings nur bei 9,9% der Patienten kardiale Arrhythmien vom Schweregrad ≥ 3 auf. Eine Herzinsuffizienz zeigte sich bei 8,9% der Patienten, bei 5,0% der Patienten war diese vom CTCAE-Grad ≥ 3 . Es ergaben sich keine Auffälligkeiten der Häufigkeiten bei Betrachtung der UE getrennt nach Lymphom-Entitäten (DLBCL, TFL und PMBCL bzw. DLBCL+TFL).

Zum Datenschnitt 11. August 2019 wurde ein weiteres UE berichtet. Dabei handelt es sich um den PT Rektalkarzinom aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) bei einem Patienten mit DLBCL. Dieses stand in keinem Zusammenhang mit der Axi-Cel. Zum Datenschnitt 11. August 2021 wurde für einen Patienten (mit TFL) ein weiteres SUE berichtet. Das SUE war das myelodysplastische Syndrom, das für den Patienten schließlich fatal war.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

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

Tabelle 4-83 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen^a

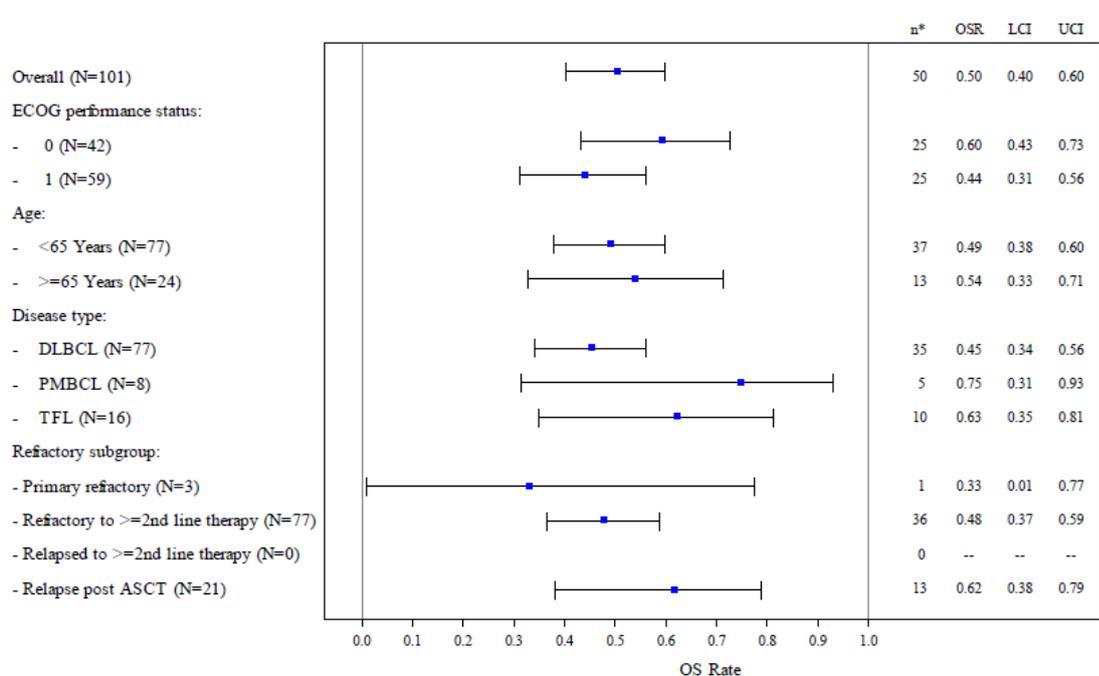
Endpunkt	ECOG-PS	Alter	Lymphom-Entität	Therapieresistenz	Primär refraktär	Refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien	Erkrankungsstadium	Anzahl der vorhergehenden Chemotherapie-Regime	Vorgeschichte einer Beteiligung des Knochenmarks	Tumorlast	Geschlecht	Abstammung	CD19-Tumorstatus
Studie ZUMA-1													
OS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
PFS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
ORR/CR	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
DOR	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	● ^b
UE	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	○	●
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. a: Subgruppenanalysen nach Region/Zentrums- und Ländereffekte entfallen aufgrund der zu kleinen Kategorie. b: Beim Endpunkt DOR wird im mITT-Analyse-Set eine Subgruppenanalyse zu morphologischen Eigenschaften (zentroblastisch, immunoblastisch, anaplastisch, andere, unbekannt) anstatt zum CD19-Tumorstatus durchgeführt. CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; mITT: Modified Intention to Treat; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); UE: Unerwünschtes Ereignis</p>													

ZUMA-1

Im Fall der Zulassungsstudie ZUMA-1 erlaubt das Fehlen einer Kontrollgruppe keine Identifikation von möglichen Effektmodifikatoren. Die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen haben daher lediglich informativen Charakter und zeigen über alle Subgruppen hinweg konsistente Ergebnisse.

Gesamtüberleben

Die Überlebensrate (Kaplan-Meier [KM]-Schätzer) und die 95%-KI für die gepoolte Analyse des mITT-Analysesets und des Full-Analysis-Sets wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest Plots dargestellt. Die Konfidenzintervallunter- bzw. -obergrenze (Lower Confidence Interval, LCI bzw. Upper Confidence Interval, UCI) stellen die Grenzen des KI dar.

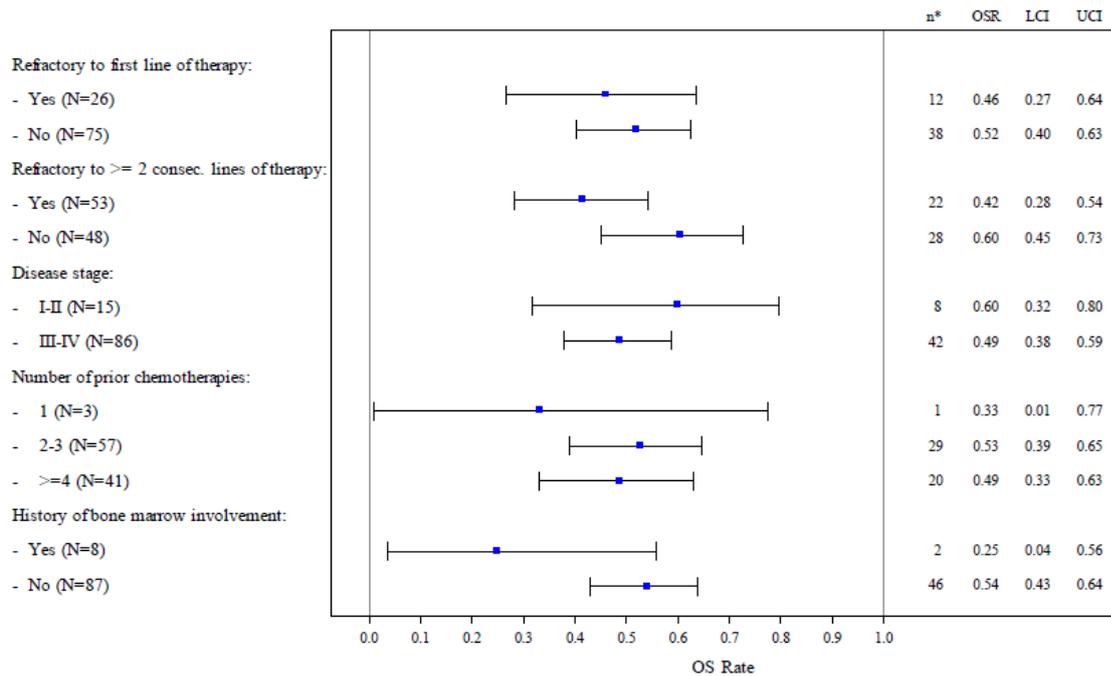


Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 51: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; mITT) (Teil 1)

ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group;

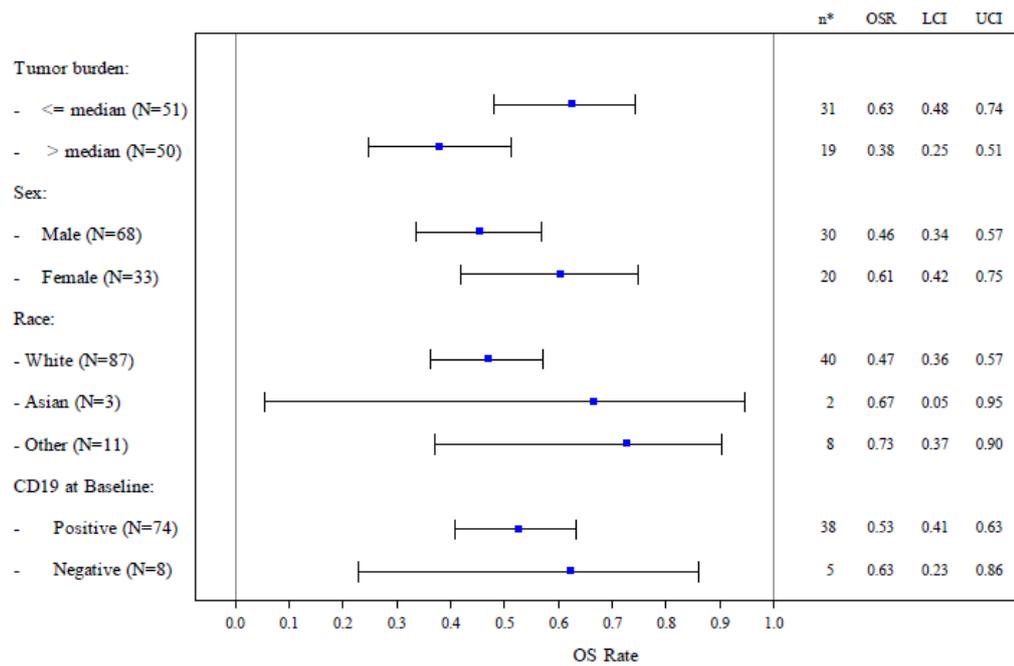
LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 52: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; mITT) (Teil 2)

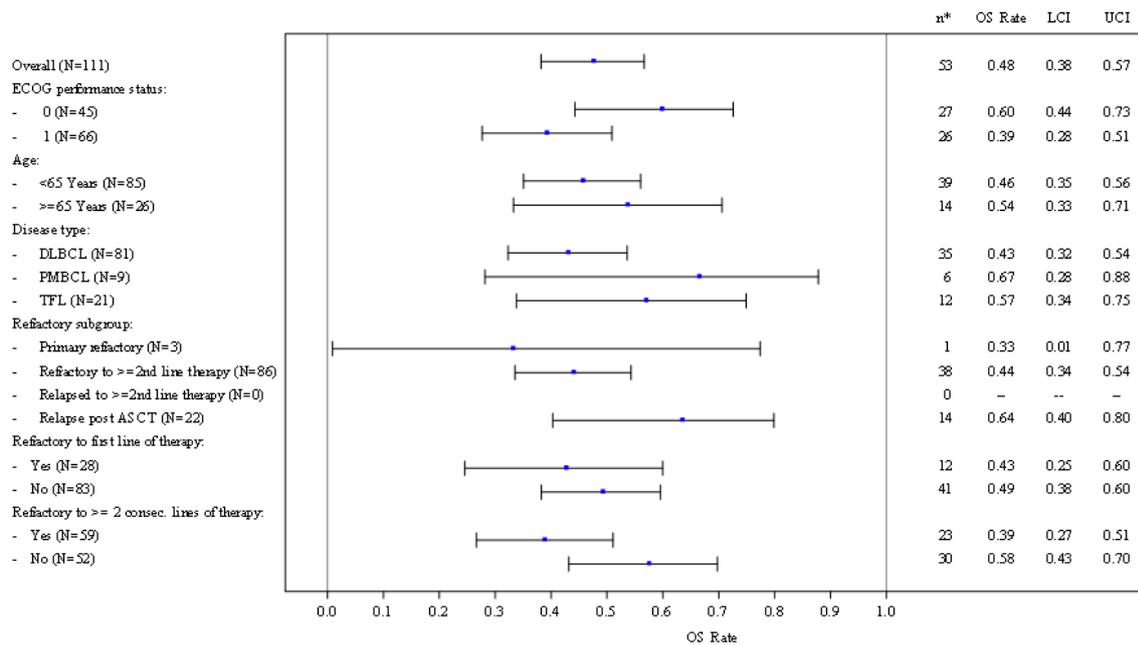
LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 53: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; mITT) (Teil 3)

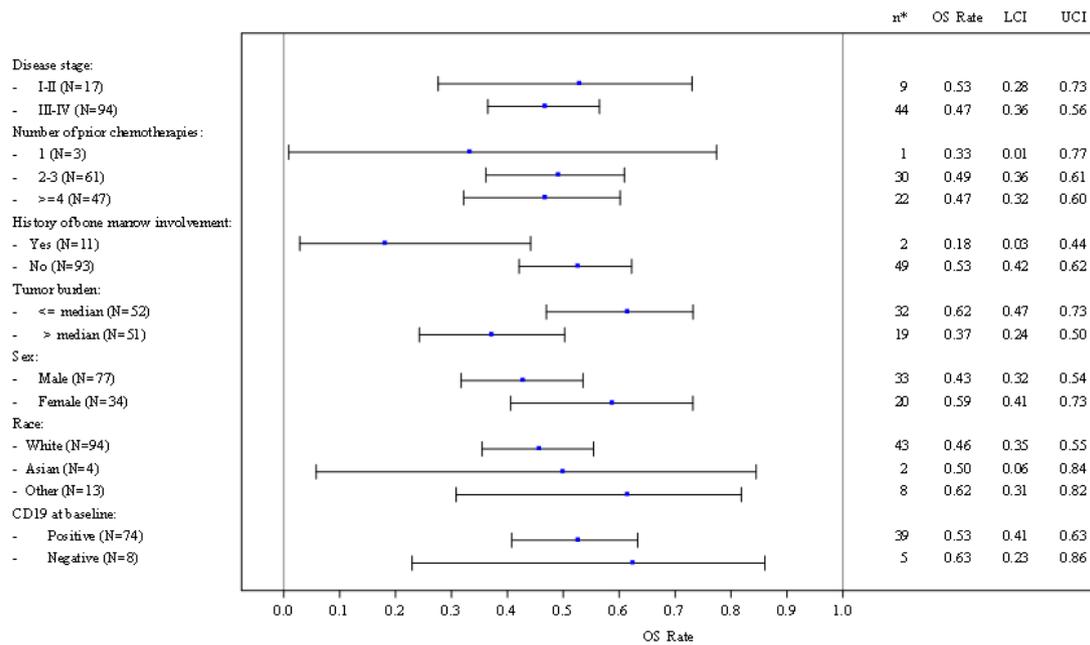
CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11 AUG 2018

Abbildung 54: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; FAS) (Teil 1)

ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



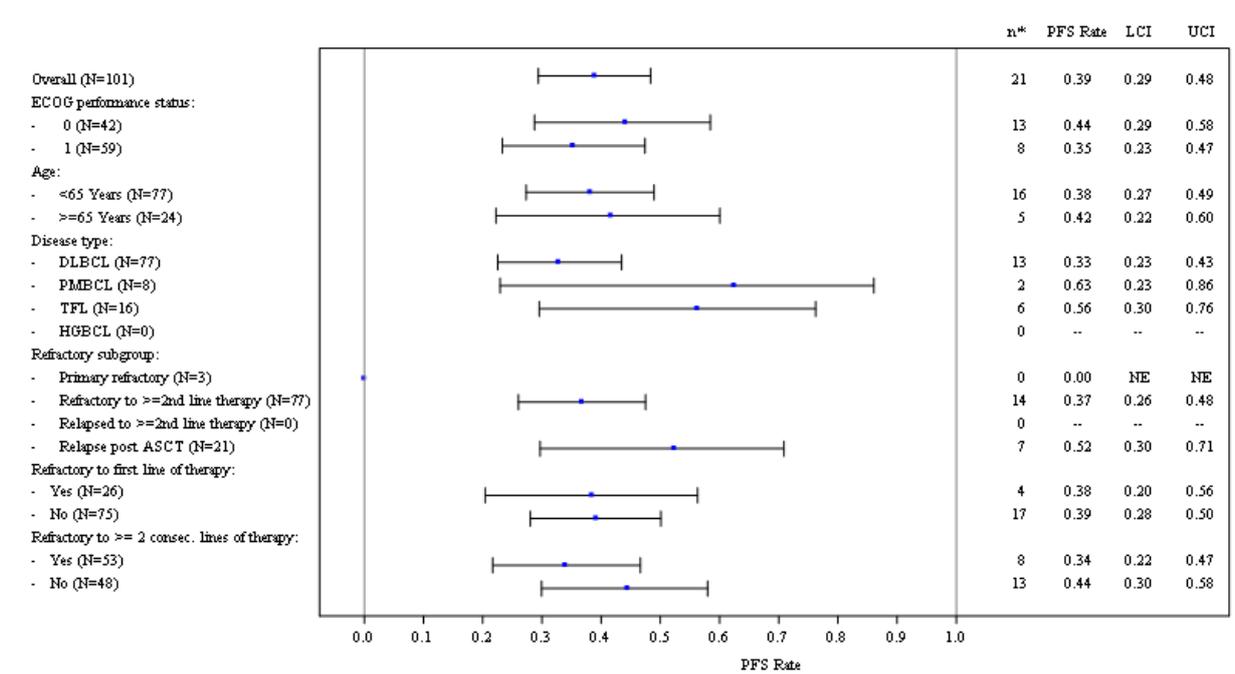
Data cutoff date = 11.AUG.2018

Abbildung 55: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; FAS) (Teil 2)

CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); FAS: Full-Analysis-Set; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)

Progressionsfreies Überleben

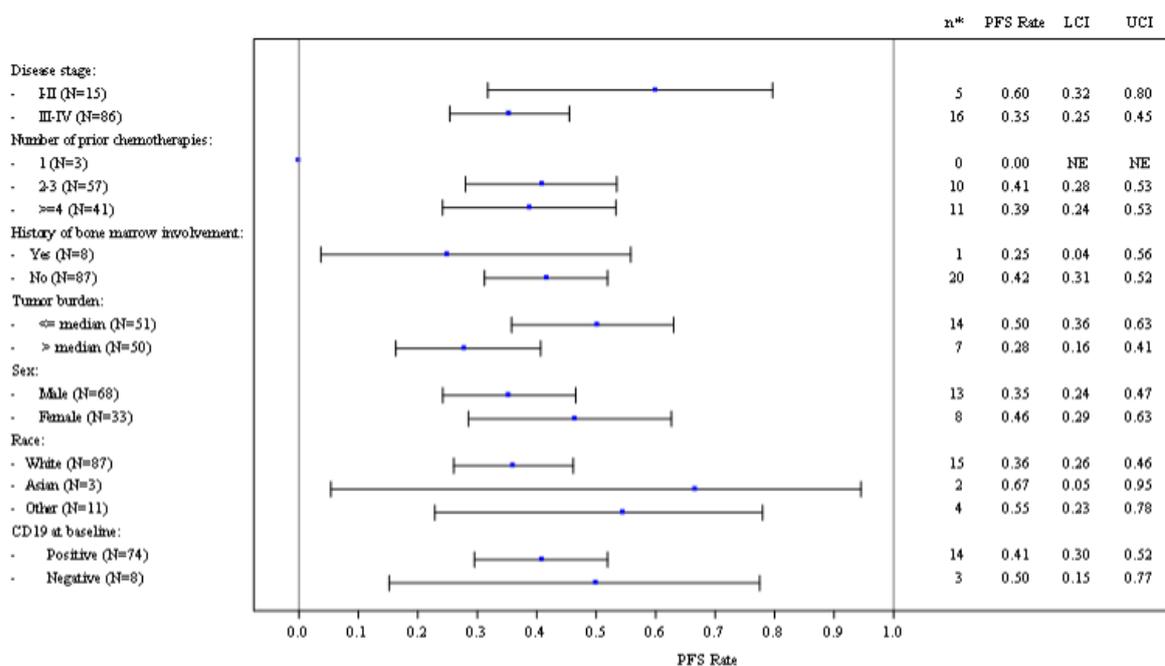
Die Anzahl der Patienten, die bis zum 11. August 2018 progressionsfrei waren, und die 95%-KI für die gepoolte Analyse des mITT-Analysis-Sets und des Full-Analysis-Sets wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest Plots dargestellt. Die Konfidenzintervallunter- bzw. -obergrenze (LCI bzw. UCI) stellen die Grenzen des KI für das progressionsfreie Überleben unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode dar.



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 56: Subgruppenanalyse zu Progressionsfreies Überleben (mITT) (Teil 1)

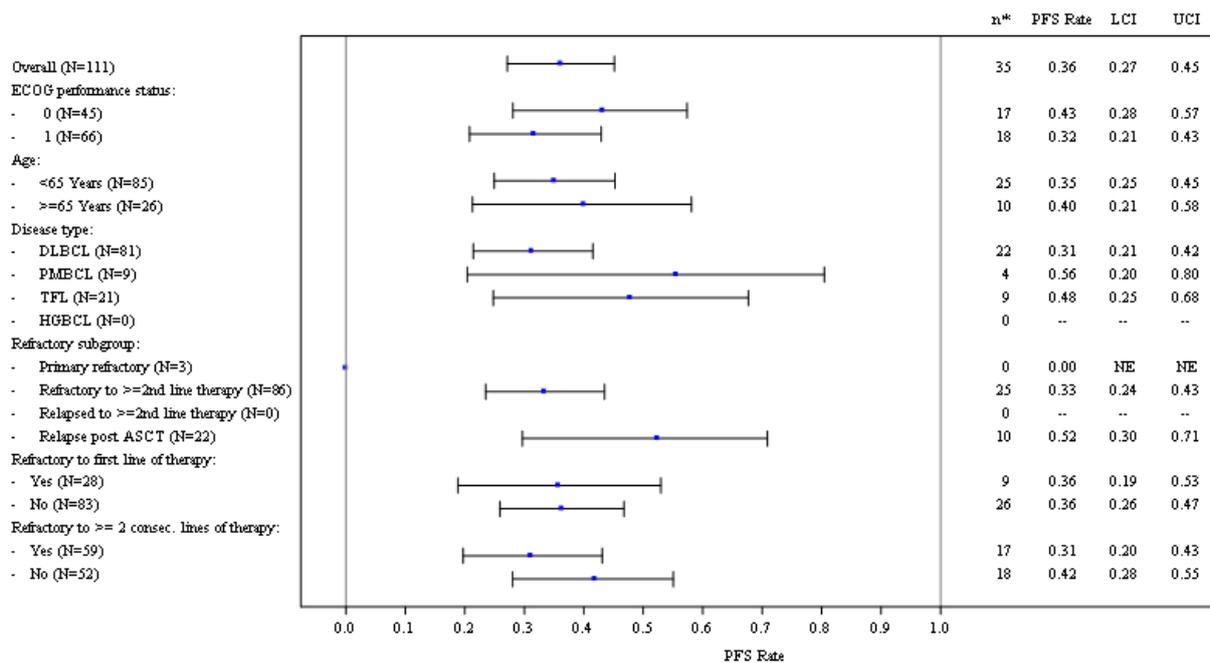
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HGBCL: Hochgradiges B-Zell-Lymphom (High Grade B-Cell Lymphoma); LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 57: Subgruppenanalyse zu Progressionsfreies Überleben (mITT) (Teil 2)

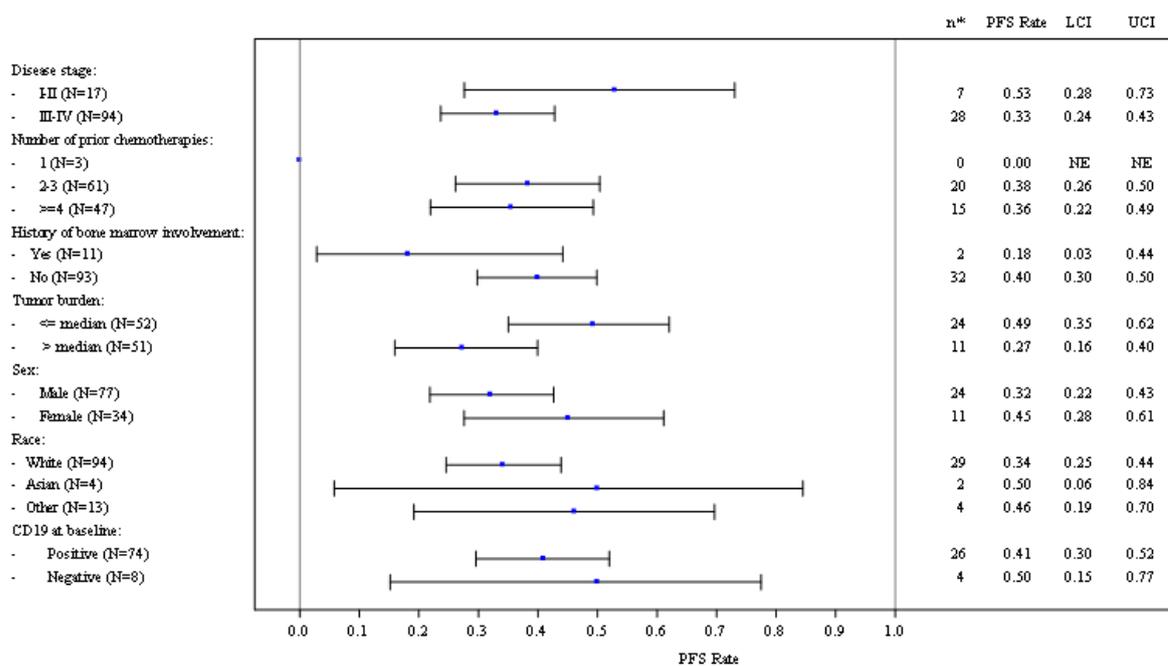
CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 58: Subgruppenanalyse zu Progressionsfreies Überleben (FAS) (Teil 1)

ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; HGBCL: Hochgradiges B-Zell-Lymphom (High Grade B-Cell Lymphoma); LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



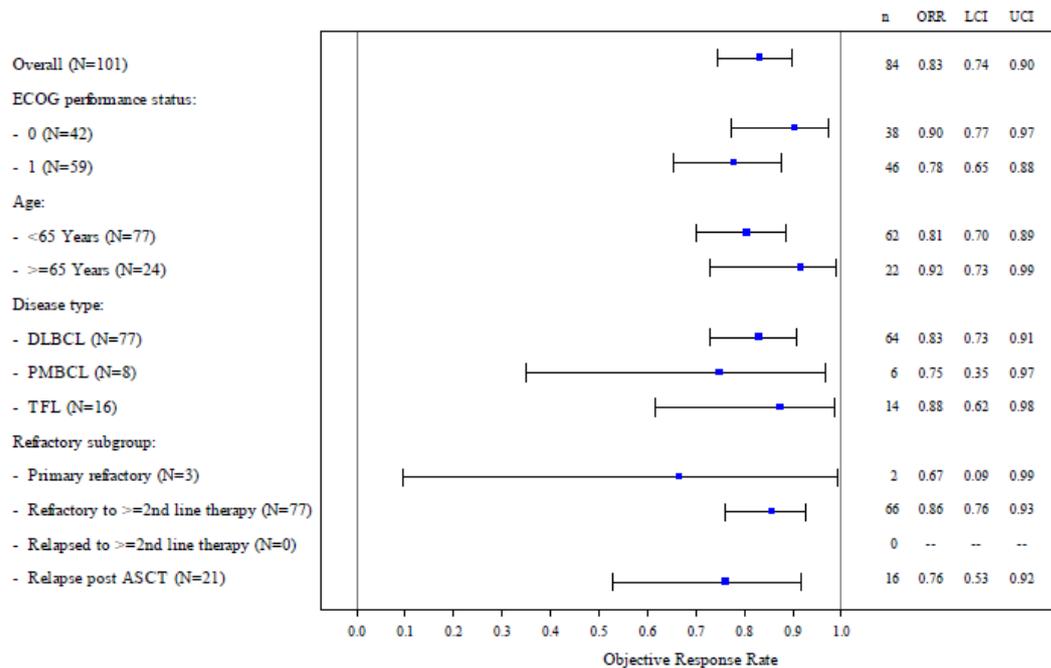
Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 59: Subgruppenanalyse zu Progressionsfreies Überleben (FAS) (Teil 2)

CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); FAS: Full-Analysis-Set; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)

Objektive Ansprechrate und vollständiges Ansprechen

Die ORR und das CR und die jeweiligen 95%-KI für die gepoolte Analyse des mITT-Analysissets und des Full-Analysis-Sets wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest Plots dargestellt. Die Konfidenzintervallunter- bzw. -obergrenze (LCI bzw. UCI) stellen die Grenzen des KI für die ORR bzw. das CR unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode dar.

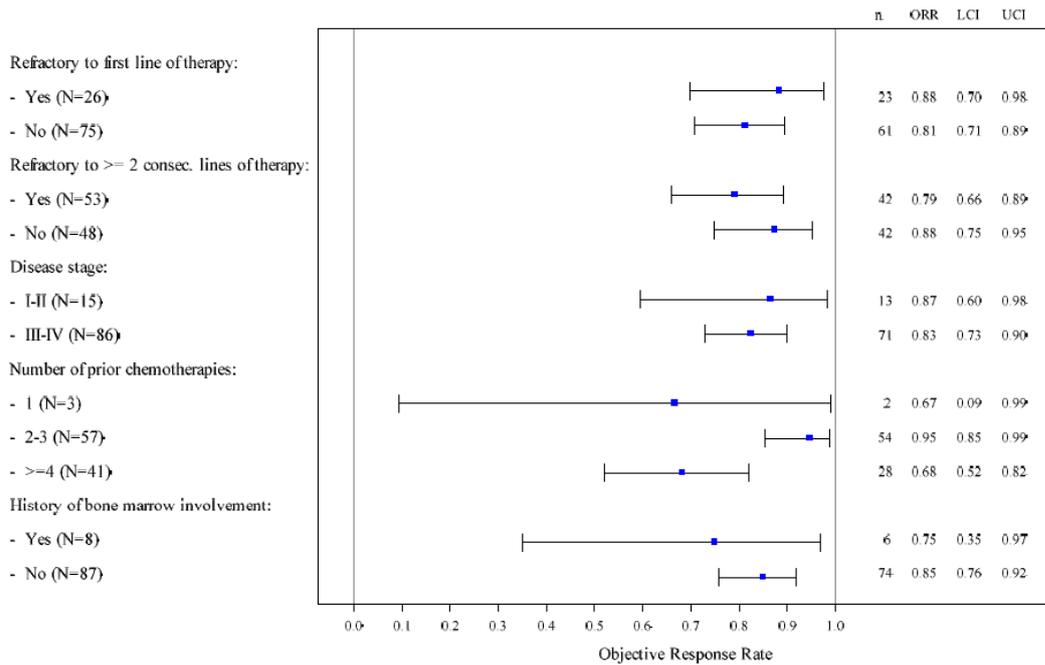


Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 60: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (mITT) (Teil 1)

ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group;

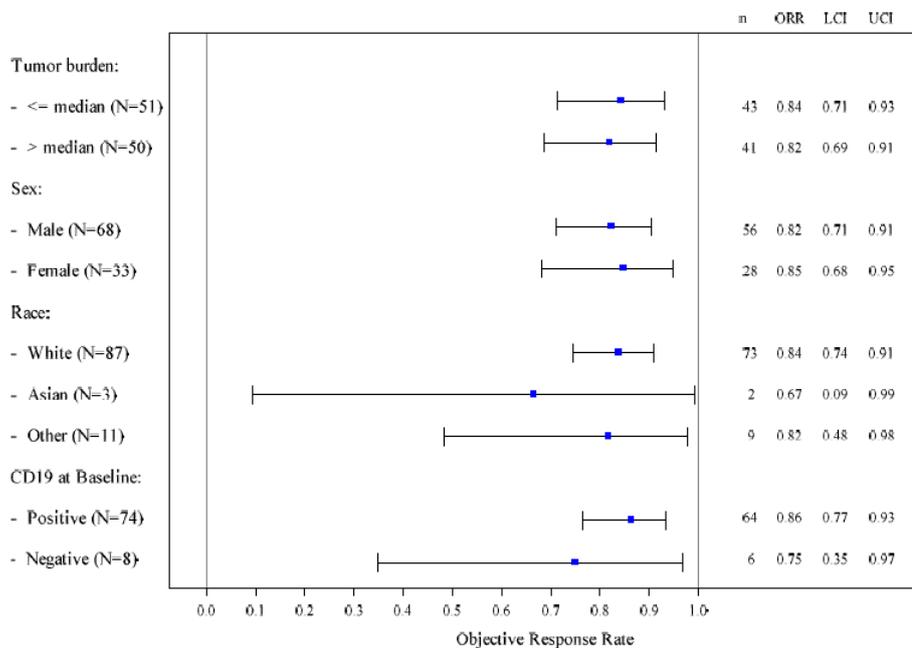
LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 61: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (mITT) (Teil 2)

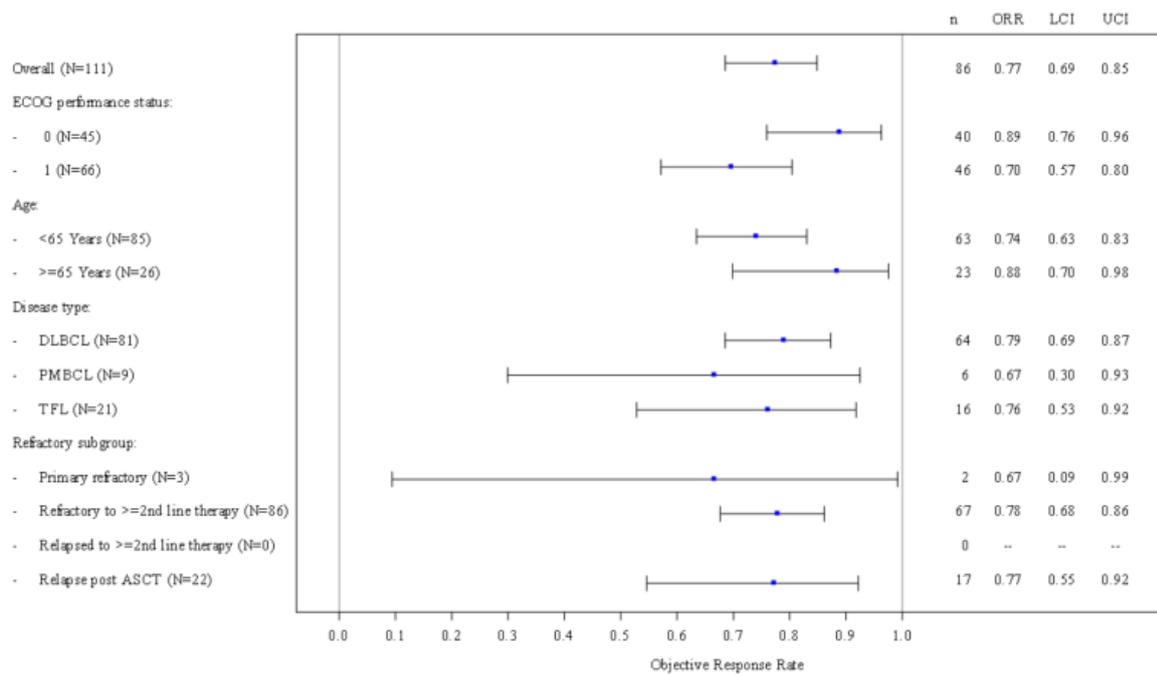
LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 62: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (mITT) (Teil 3)

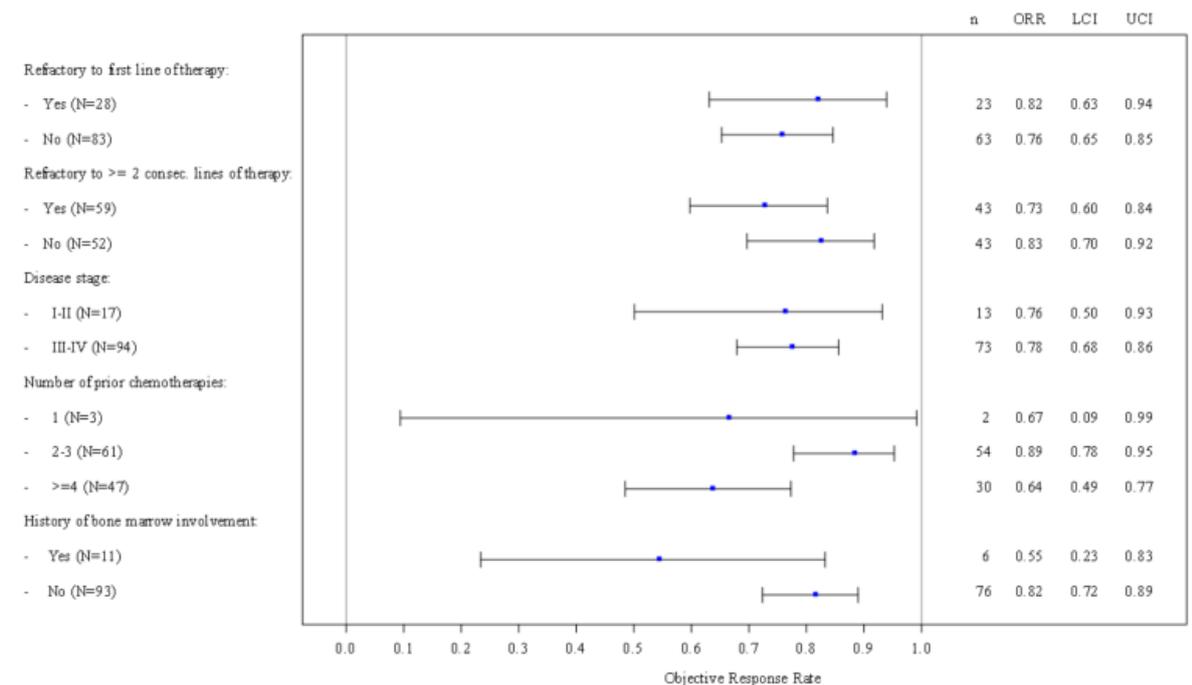
CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 63: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrates (FAS) (Teil 1)

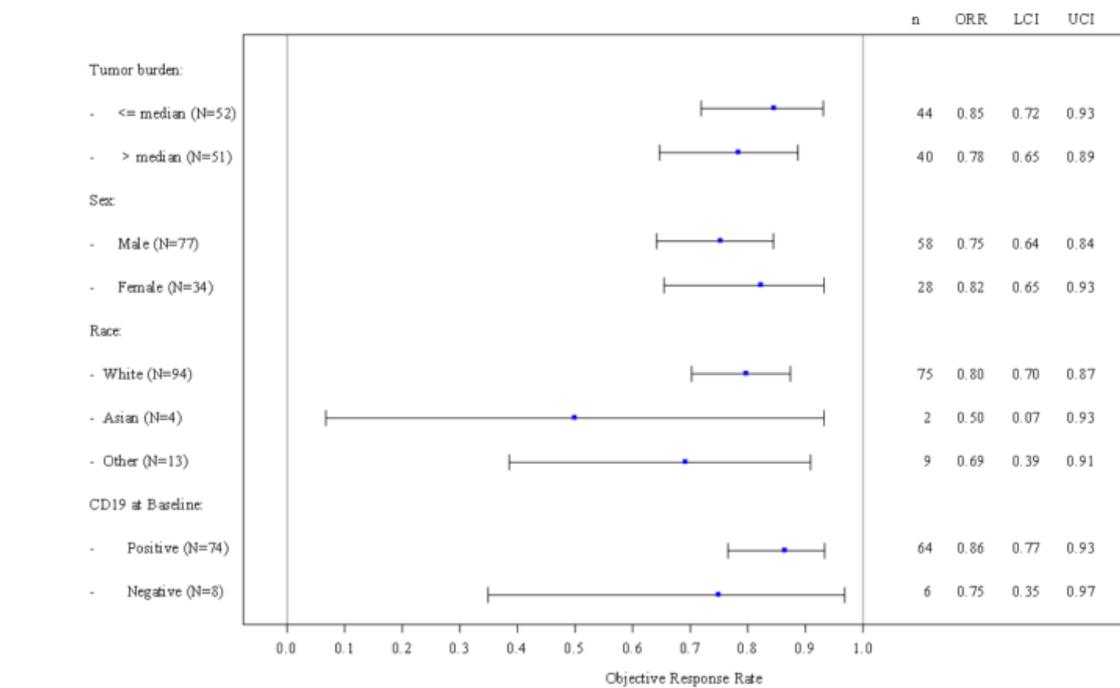
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 64: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrte (FAS) (Teil 2)

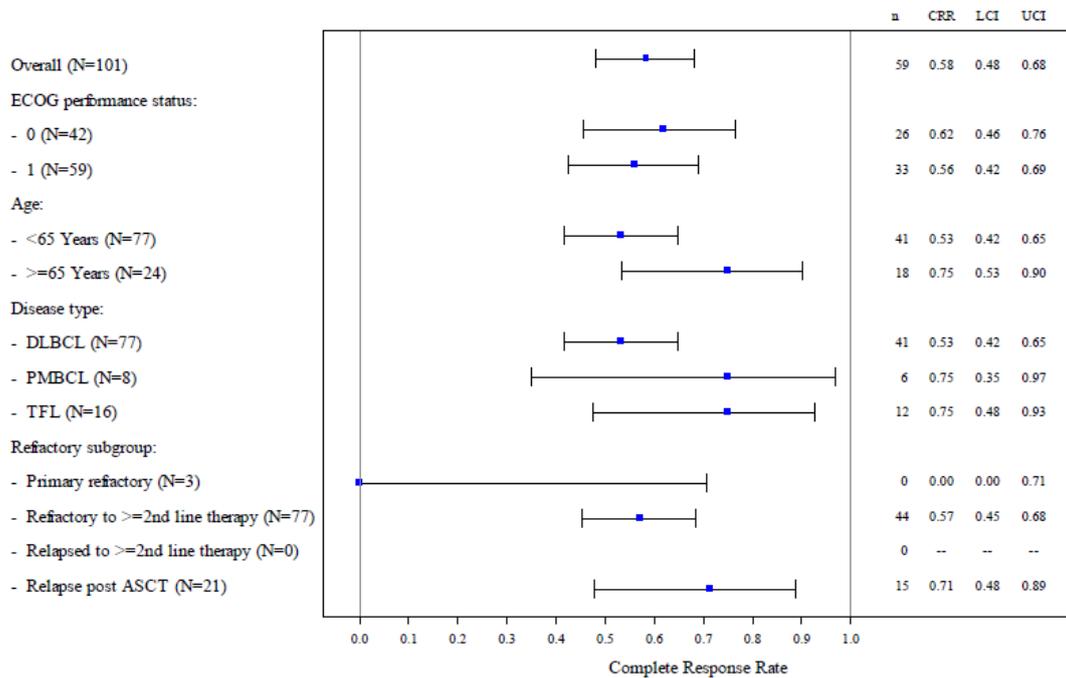
FAS: Full-Analysis-Set; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Objektive Ansprechrte (Objective Response Rate); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 65: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrte (FAS) (Teil 3)

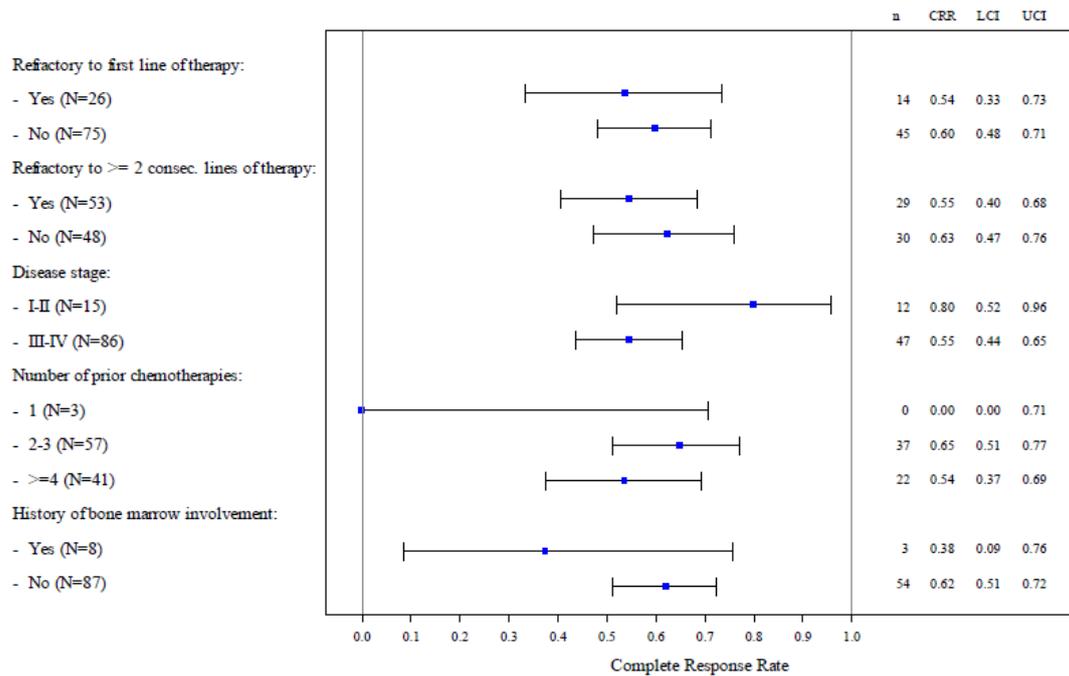
CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); FAS: Full-Analysis-Set; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Objektive Ansprechrte (Objective Response Rate); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 66: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (mITT) (Teil 1)

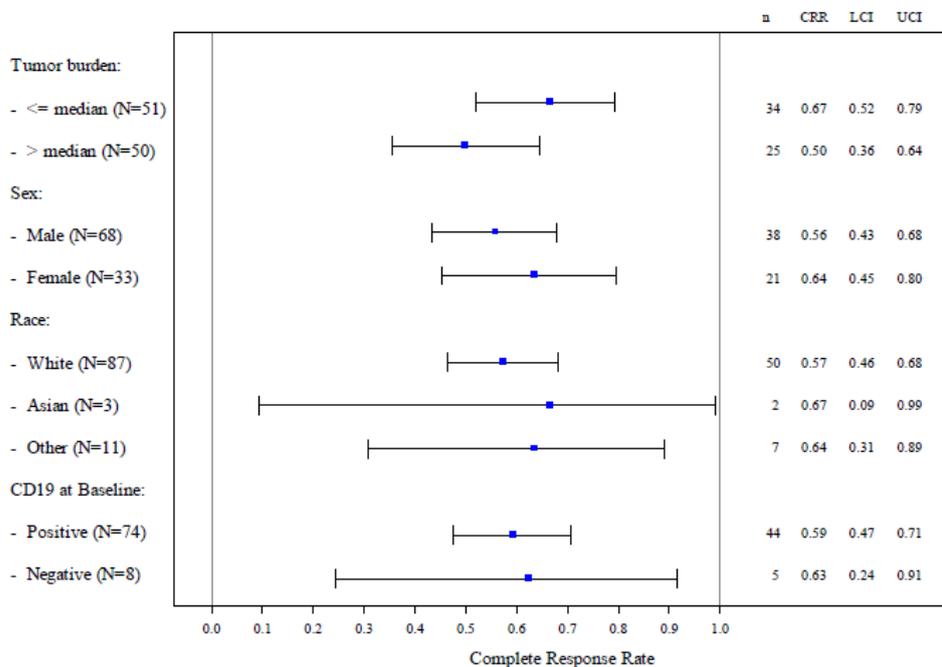
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 67: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (mITT) (Teil 2)

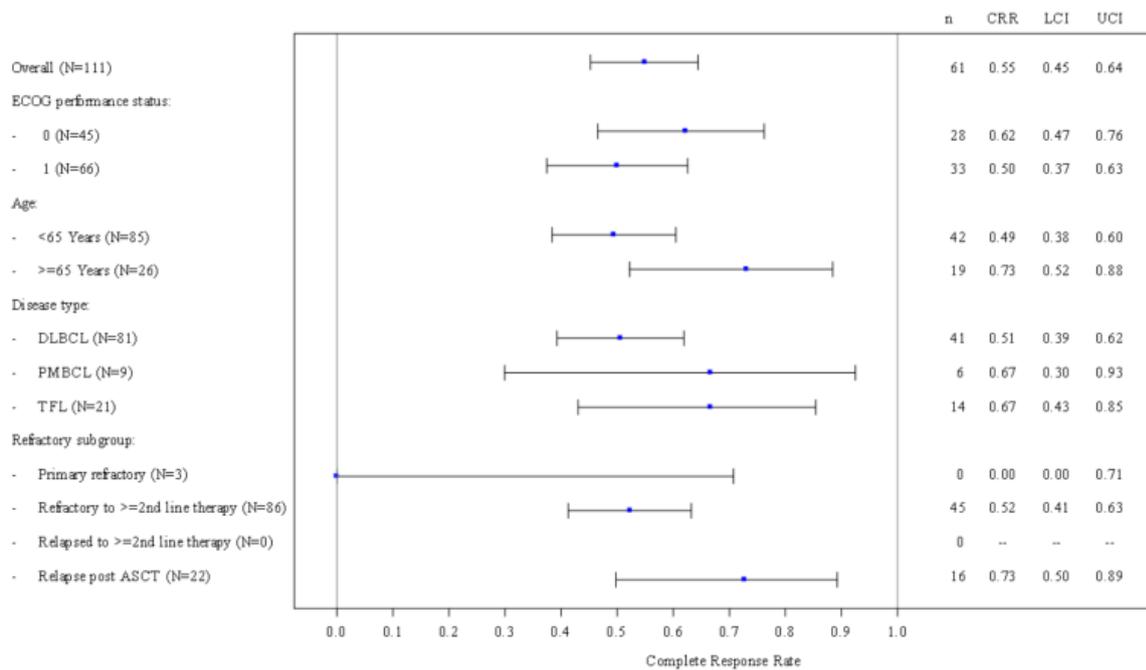
CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 68: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (mITT) (Teil 3)

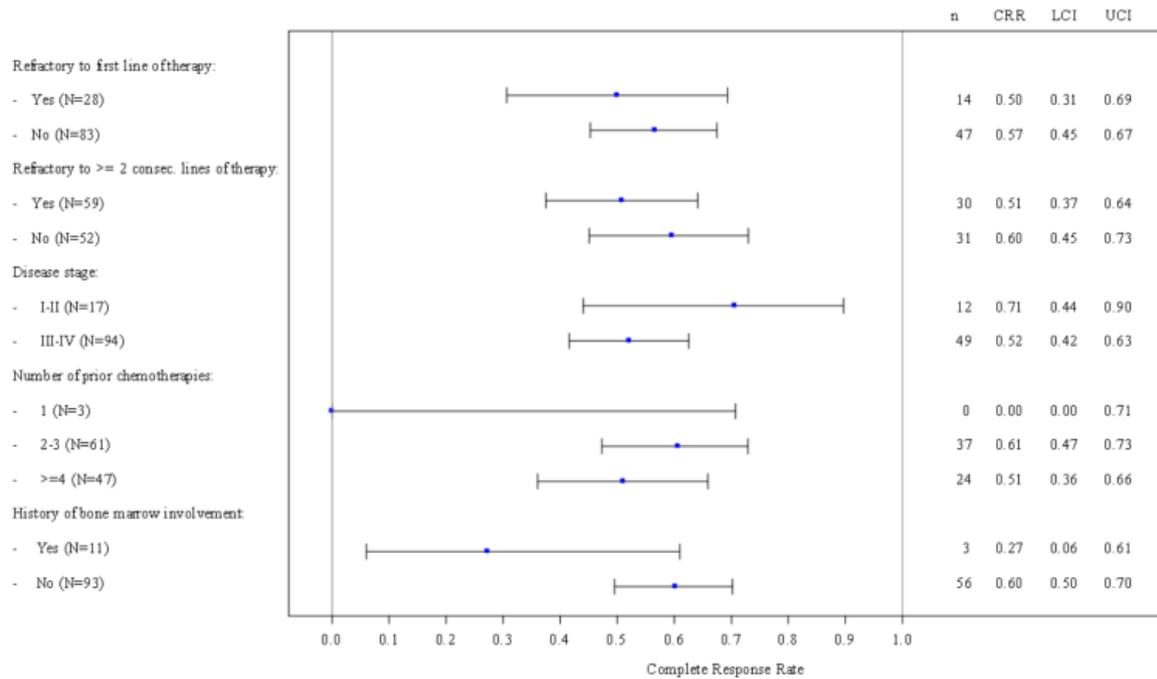
CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 69: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (FAS) (Teil 1)

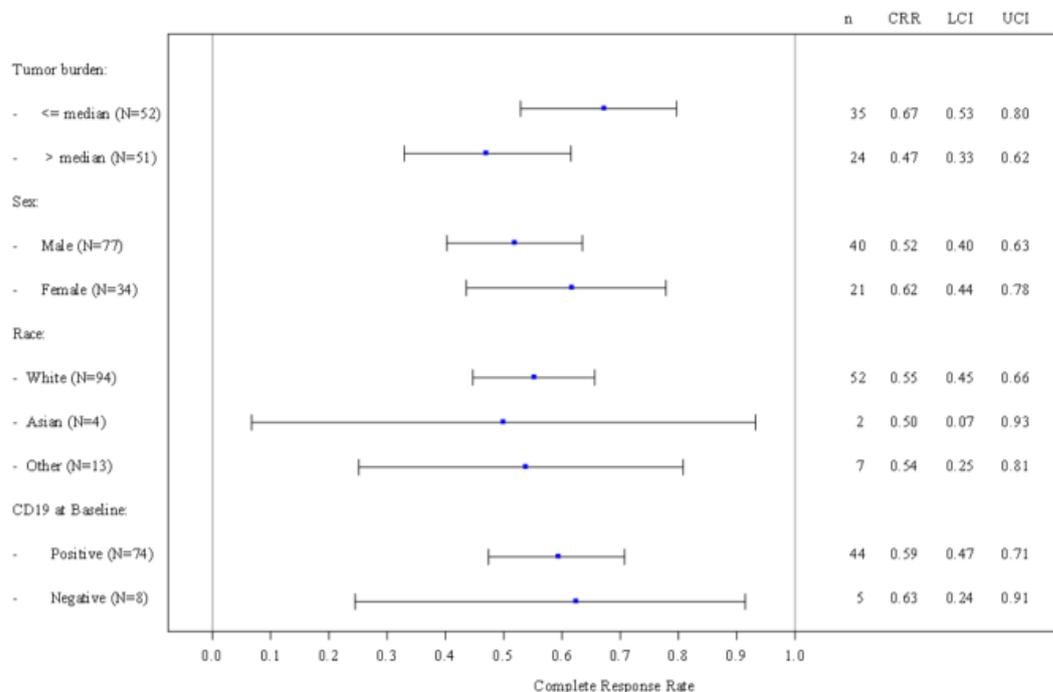
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 70: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (FAS) (Teil 2)

CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); FAS: Full-Analysis-Set; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



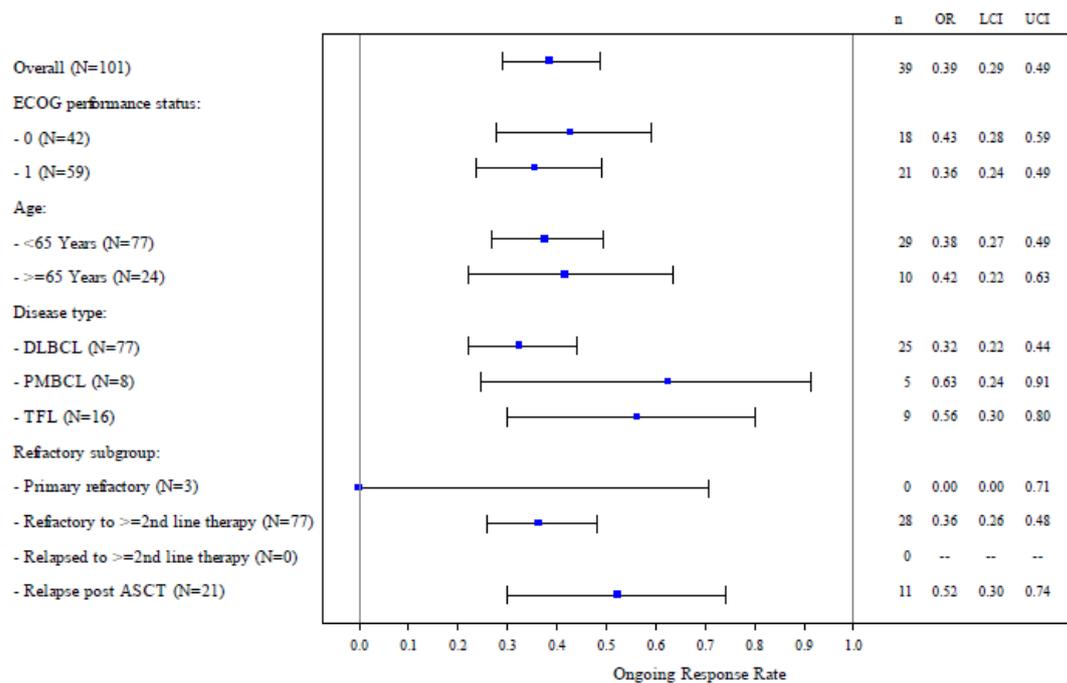
Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 71: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (FAS) (Teil 3)

CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); FAS: Full-Analysis-Set; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)

Dauer des Ansprechens

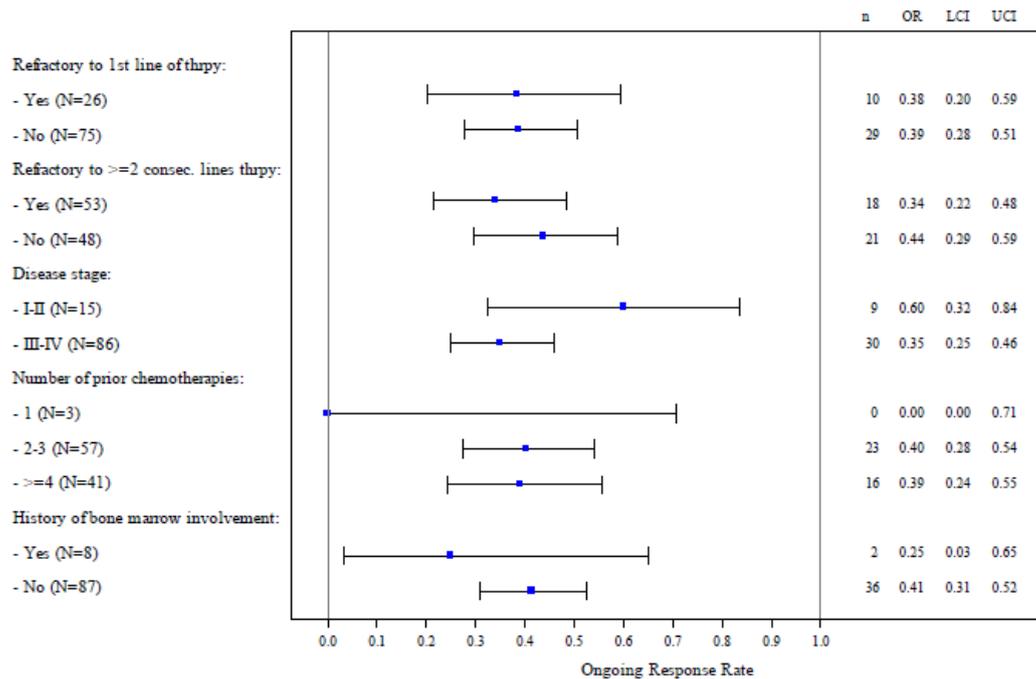
Die Anzahl der Patienten, die bis zum 11. August 2018 ein andauerndes Ansprechen hatten, und die 95%-KI für die gepoolte Analyse des mITT-Analysesets und des Full-Analysis-Sets wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest Plots dargestellt. Die Konfidenzintervallunter- bzw. -obergrenze (LCI bzw. UCI) stellen die Grenzen des KI für das andauernde Ansprechen unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode dar.



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 72: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (mITT) (Teil 1)

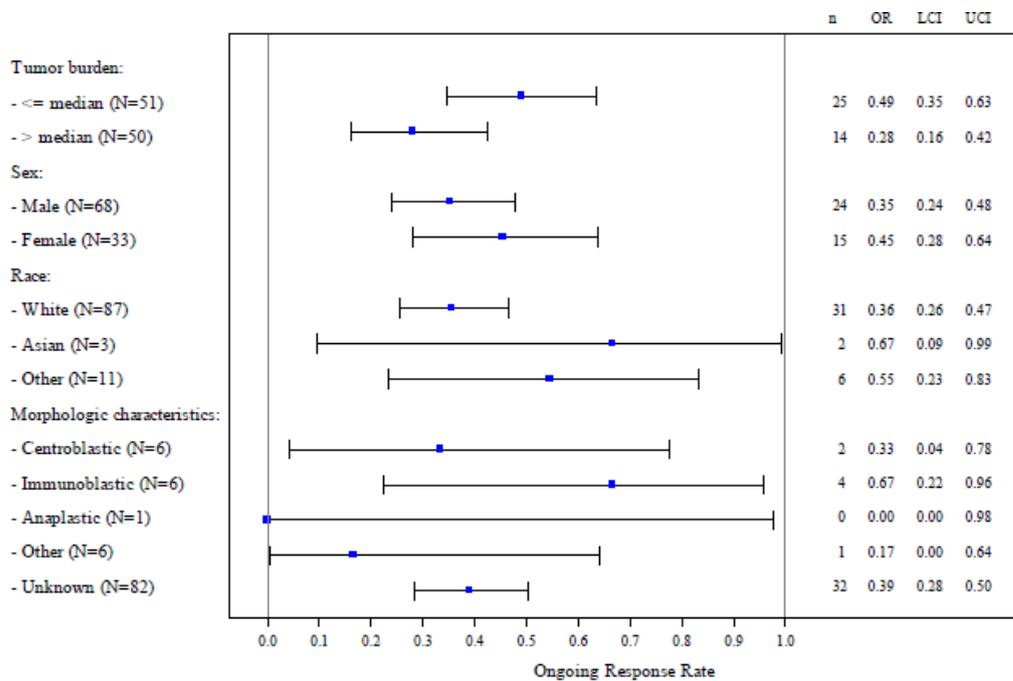
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Dauer des Ansprechens (Ongoing Response); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 73: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (mITT) (Teil 2)

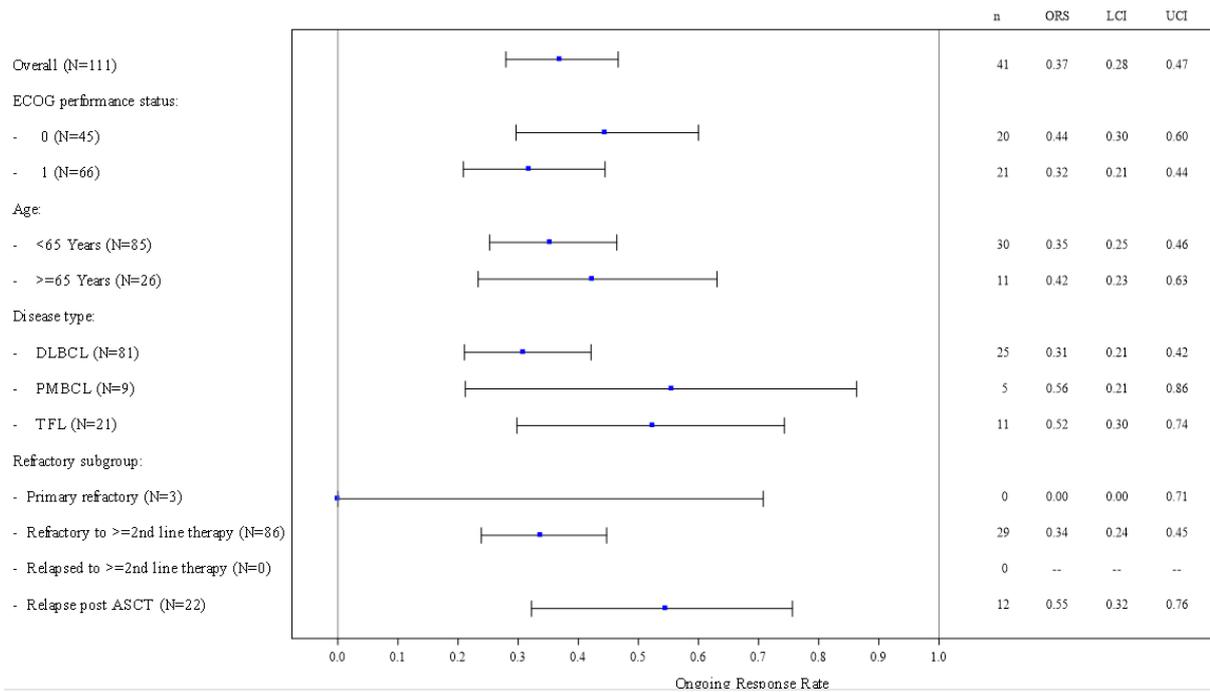
LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Dauer des Ansprechens (Ongoing Response); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 74: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (mITT) (Teil 3)

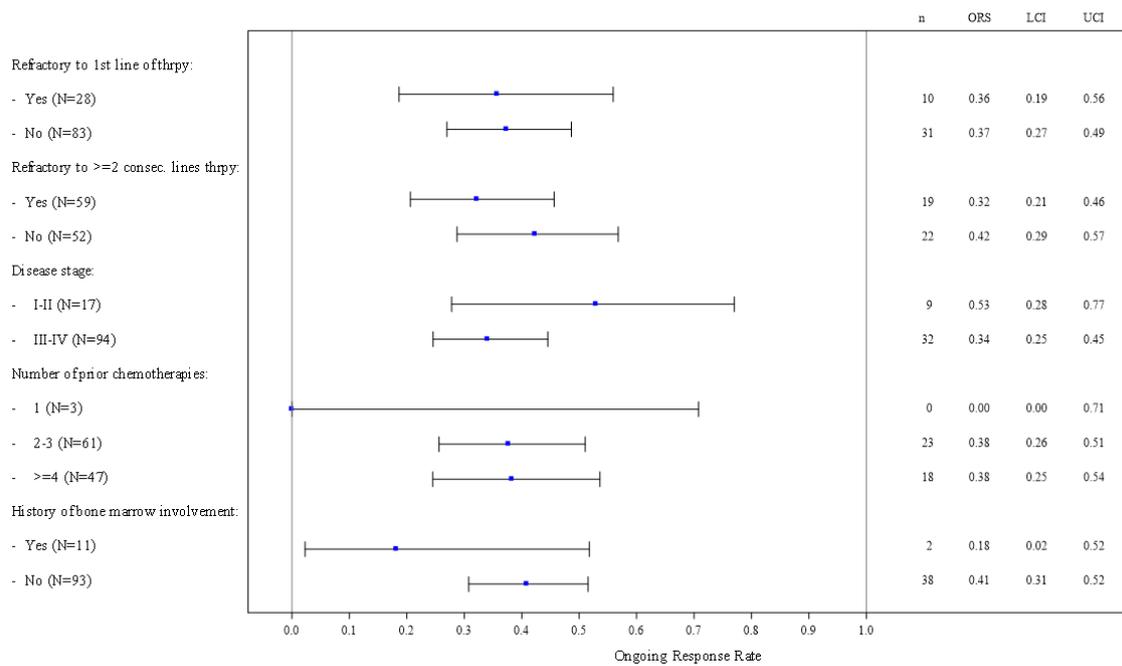
LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Dauer des Ansprechens (Ongoing Response); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 75: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (FAS) (Teil 1)

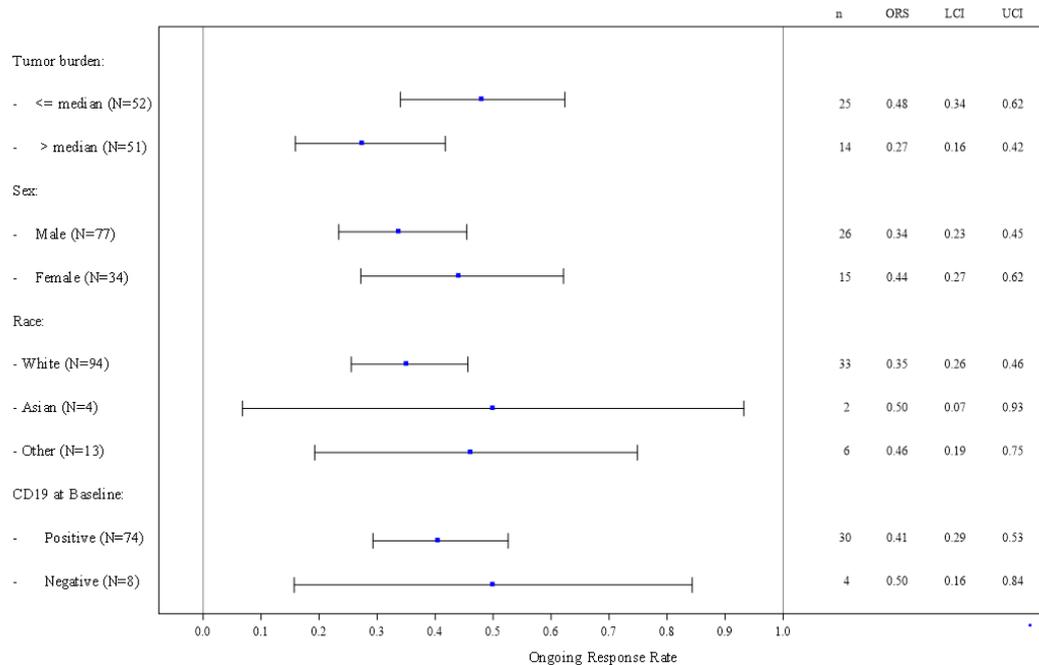
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORS: Dauer des Ansprechens (Ongoing Response Rate); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 76: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (FAS) (Teil 2)

FAS: Full-Analysis-Set; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORS: Dauer des Ansprechens (Ongoing Response Rate); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 77: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (FAS) (Teil 3)

CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); FAS: Full-Analysis-Set; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORS: Dauer des Ansprechens (Ongoing Response Rate); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Der Anteil der Patienten mit UE im Safety-Analysis-Set wurde anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Für die Gesamtraten der UE sowie der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 wird aufgrund der hohen Raten auf die Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet. In Tabelle 4-84 und Tabelle 4-85 sind die Subgruppenanalysen für die Gesamtraten der SUE und der UE von speziellem Interesse dargestellt.

Tabelle 4-84: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate der SUE (Safety-Analysis-Set)

Parameter	N	Gesamtrate SUE n (%)
EGOG-PS		
0	42	24 (57,1)
1	59	31 (52,5)
Alter		
<65 Jahre	77	46 (59,7)
≥ 65 Jahre	24	9 (37,5)
Lymphom-Entität		
DLBCL	77	42 (54,5)
PMBCL	8	4 (50,0)
TFL	16	9 (56,3)
Geschlecht		
Männlich	68	32 (47,1)
Weiblich	33	23 (69,7)
Abstammung		
Weiß	87	47 (54,0)
Asiatisch	3	1 (33,3)
Andere	11	7 (63,6)
Therapierefraktärität		
Primär refraktär	3	2 (66,7)
Refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien	77	40 (51,9)
Rezidiv nach ASCT	21	13 (61,9)
Primär refraktär		
Ja	26	13 (50,0)
Nein	75	42 (56,0)
Refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien		
Ja	53	26 (49,1)
Nein	48	29 (60,4)

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

Parameter	N	Gesamtrate SUE n (%)
Erkrankungsstadium		
I–II	15	9 (60,0)
III–IV	86	46 (53,5)
Anzahl der vorhergehenden Chemotherapie-Regime		
1	3	2 (66,7)
2–3	57	28 (49,1)
≥4	41	25 (61,0)
Vorgeschichte einer Beteiligung des Knochenmarks		
Ja	8	6 (75,0)
Nein	87	48 (55,2)
Tumorlast, gemessen anhand der SPD von ausgewählten Knoten oder Läsionen zu Studienbeginn		
≤Median	51	24 (47,1)
>Median	50	31 (62,0)
CD19-Tumorstatus		
Positiv	74	43 (58,1)
Negativ	8	3 (37,5)
Cut-off-Datum: 11. August 2018		
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); SPD: Summe der Produkte der Durchmesser (Sum of Products of Diameters); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFL: Transformiertes folliculäres Lymphom		

Tabelle 4-85: Subgruppenanalyse für UE von speziellem Interesse (Safety-Analysis-Set)

Parameter	N	CRS	Neurologische Ereignisse	Thrombozytopenie	Neutropenie	Anämie	Infektionen
EGOG-PS							
0	42	38 (90,5)	26 (61,9)	27 (64,3)	36 (85,7)	29 (69,0)	16 (38,1)
1	59	56 (94,9)	40 (67,8)	36 (61,0)	51 (86,4)	40 (67,8)	25 (42,4)
Alter							
<65 Jahre	77	71 (92,2)	48 (62,3)	48 (62,3)	67 (87,0)	53 (68,8)	33 (42,9)
≥65 Jahre	24	23 (95,8)	18 (75,0)	15 (62,5)	20 (83,3)	16 (66,7)	8 (33,3)

Parameter	N	CRS	Neurologische Ereignisse	Thrombozytopenie	Neutropenie	Anämie	Infektionen
Lymphom-Entität							
DLBCL	77	73 (94,8)	50 (64,9)	51 (66,2)	68 (88,3)	56 (72,7)	31 (40,3)
PMBCL	8	8 (100)	4 (50,0)	4 (50,0)	6 (75,0)	3 (37,5)	4 (50,0)
TFL	16	13 (81,3)	12 (75,0)	8 (50,0)	13 (81,3)	10 (62,5)	6 (37,5)
Geschlecht							
Männlich	68	63 (92,6)	45 (66,2)	40 (58,8)	59 (86,8)	43 (63,2)	24 (35,3)
Weiblich	33	31 (93,9)	21 (63,6)	23 (69,7)	28 (84,8)	26 (78,8)	17 (51,5)
Abstammung							
Weiß	87	82 (94,3)	59 (67,8)	54 (62,1)	77 (88,5)	58 (66,7)	33 (37,9)
Asiatisch	3	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	2 (66,7)
Andere	11	10 (90,9)	6 (54,5)	8 (72,7)	8 (72,7)	10 (90,9)	6 (54,5)
Therapie-refraktärität							
Primär refraktär	3	3 (100)	2 (66,7)	2 (66,7)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
Refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien	77	72 (93,5)	50 (64,9)	50 (64,9)	67 (87,0)	51 (66,2)	32 (41,6)
Rezidiv nach ASCT	21	19 (90,5)	14 (66,7)	11 (52,4)	17 (81,0)	15 (71,4)	6 (28,6)
Primär refraktär							
Ja	26	25 (96,2)	18 (69,2)	20 (76,9)	25 (96,2)	21 (80,8)	10 (38,5)
Nein	75	69 (92,0)	48 (64,0)	43 (57,3)	62 (82,7)	48 (64,0)	31 (41,3)
Refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien							
Ja	53	49 (92,5)	35 (66,0)	36 (67,9)	46 (86,8)	38 (71,7)	20 (37,7)
Nein	48	45 (93,8)	31 (64,6)	27 (56,3)	41 (85,4)	31 (64,6)	21 (43,8)
Erkrankungsstadium							
I–II	15	13 (86,7)	9 (60,0)	9 (60,0)	15 (100,0)	9 (60,0)	7 (46,7)
III–IV	86	81 (94,2)	57 (66,3)	54 (62,8)	72 (83,7)	60 (69,8)	34 (39,5)

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

Parameter	N	CRS	Neurologische Ereignisse	Thrombozytopenie	Neutropenie	Anämie	Infektionen
Anzahl der vorhergehenden Chemotherapie-Regime							
1	3	3 (100)	2 (66,7)	2 (66,7)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
2–3	57	53 (93,0)	37 (64,9)	35 (61,4)	52 (91,2)	40 (70,2)	21 (36,8)
≥4	41	38 (92,7)	27 (65,9)	26 (63,4)	32 (78,0)	26 (63,4)	17 (41,5)
Vorgeschichte einer Beteiligung des Knochenmarks							
Ja	8	8 (100)	6 (75,0)	3 (37,5)	4 (50,0)	3 (37,5)	4 (50,0)
Nein	87	81 (93,1)	58 (66,7)	56 (64,4)	78 (89,7)	61 (70,1)	36 (41,4)
Tumorlast, gemessen anhand der SPD von ausgewählten Knoten oder Läsionen zu Studienbeginn							
≤Median	51	48 (94,1)	30 (58,8)	28 (54,9)	48 (94,1)	33 (64,7)	19 (37,3)
>Median	50	46 (92,0)	36 (72,0)	35 (70,0)	39 (78,0)	36 (72,0)	22 (44,0)
CD19-Tumorstatus							
Positiv	74	67 (90,5)	51 (68,9)	48 (64,9)	63 (85,1)	49 (66,2)	32 (43,2)
Negativ	8	8 (100)	2 (0,25)	4 (50,0)	7 (87,5)	6 (75,0)	4 (50,0)
Cut-off-Datum: 11. August 2018							
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); SPD: Summe der Produkte der Durchmesser (Sum of Products of Diameters); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Hinsichtlich der UE zeigten sich basierend auf dem Safety-Analysis-Set konsistente Ergebnisse über alle Subgruppen hinweg.

Tabelle 4-86: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate der SUE (Full-Analysis-Set)

Parameter	N	Gesamtrate SUE n (%)
EGOG-PS		
0	45	24 (53,3)
1	66	32 (48,5)
Alter		
<65 Jahre	85	47 (55,3)
≥65 Jahre	26	9 (34,6)
Lymphom-Entität		
DLBCL	81	42 (51,9)
PMBCL	9	4 (44,4)
TFL	21	10 (47,6)
Geschlecht		
Männlich	77	33 (42,9)
Weiblich	34	23 (67,6)
Abstammung		
Weiß	94	48 (51,1)
Asiatisch	4	1 (25,0)
Andere	13	7 (53,8)
Therapierefraktärität		
Primär refraktär	3	2 (66,7)
Refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien	86	41 (47,7)
Rezidiv nach ASCT	22	13 (59,1)
Primär refraktär		
Ja	28	13 (46,4)
Nein	83	43 (51,8)
Refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien		
Ja	59	26 (44,1)
Nein	52	30 (57,7)
Erkrankungsstadium		
I–II	17	9 (52,9)
III–IV	94	47 (50,0)
Anzahl der vorhergehenden Chemotherapie-Regime		
1	3	2 (66,7)
2–3	61	28 (45,9)
≥4	47	26 (55,3)

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

Parameter	N	Gesamtrate SUE n (%)
Vorgeschichte einer Beteiligung des Knochenmarks		
Ja	11	6 (54,5)
Nein	93	48 (51,6)
Tumorlast, gemessen anhand der SPD von ausgewählten Knoten oder Läsionen zu Studienbeginn		
≤Median	52	25 (48,1)
>Median	51	31 (60,8)
CD19-Tumorstatus		
Positiv	74	43 (58,1)
Negativ	8	3 (37,5)
Cut-off-Datum: 11. August 2018		
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); SPD: Summe der Produkte der Durchmesser (Sum of Products of Diameters); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom		

Tabelle 4-87: Subgruppenanalyse für UE von speziellem Interesse (Full-Analysis-Set)

Parameter	N	CRS	Neuro- logische Ereignisse	Thrombo- zytopenie	Neutro- penie	Anämie	Infek- tionen
EGOG-PS							
0	45	38 (84,4)	26 (57,8)	27 (60,0)	36 (80,0)	29 (64,4)	16 (35,6)
1	66	56 (84,8)	41 (62,1)	37 (56,1)	52 (78,8)	41 (62,1)	26 (39,4)
Alter							
<65 Jahre	85	71 (83,5)	48 (56,5)	48 (56,5)	67 (78,8)	53 (62,4)	33 (38,8)
≥65 Jahre	26	23 (88,5)	19 (73,1)	16 (61,5)	21 (80,8)	17 (65,4)	9 (34,6)
Lymphom-Entität							
DLBCL	81	73 (90,1)	50 (61,7)	51 (63,0)	68 (84,0)	56 (69,1)	31 (38,3)
PMBCL	9	8 (88,9)	4 (44,4)	4 (44,4)	6 (66,7)	3 (33,3)	4 (44,4)
TFL	21	13 (61,9)	13 (61,9)	9 (42,9)	14 (66,7)	11 (52,4)	7 (33,3)
Geschlecht							
Männlich	77	63 (81,8)	45 (58,4)	40 (51,9)	59 (76,6)	43 (55,8)	24 (31,2)
Weiblich	34	31 (91,2)	22 (64,7)	24 (70,6)	29 (85,3)	27 (79,4)	18 (52,9)

Parameter	N	CRS	Neurologische Ereignisse	Thrombozytopenie	Neutropenie	Anämie	Infektionen
Abstammung							
Weiß	94	82 (87,2)	60 (63,8)	55 (58,5)	78 (83,0)	59 (62,8)	34 (36,2)
Asiatisch	4	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	2 (50,0)
Andere	13	10 (76,9)	6 (46,2)	8 (61,5)	8 (61,5)	10 (76,9)	6 (46,2)
Therapie-refraktärität							
Primär refraktär	3	3 (100)	2 (66,7)	2 (66,7)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
Refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien	86	72 (83,7)	51 (59,3)	51 (59,3)	68 (79,1)	52 (60,5)	33 (38,4)
Rezidiv nach ASCT	22	19 (86,4)	14 (63,6)	11 (50,0)	17 (77,3)	15 (68,2)	6 (27,3)
Primär refraktär							
Ja	28	25 (89,3)	18 (64,3)	20 (71,4)	25 (89,3)	21 (75,0)	10 (35,7)
Nein	83	69 (83,1)	49 (59,0)	44 (53,0)	63 (75,9)	49 (59,0)	32 (38,6)
Refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien							
Ja	59	49 (83,1)	36 (61,0)	37 (62,7)	47 (79,7)	39 (66,1)	21 (35,6)
Nein	52	45 (86,5)	31 (59,6)	27 (51,9)	41 (78,8)	31 (59,6)	21 (40,4)
Erkrankungsstadium							
I–II	17	13 (76,5)	9 (52,9)	9 (52,9)	15 (88,2)	9 (52,9)	7 (41,2)
III–IV	94	81 (86,2)	58 (61,7)	55 (58,5)	73 (77,7)	61 (64,9)	35 (37,2)
Anzahl der vorhergehenden Chemotherapie-Regime							
1	3	3 (100)	2 (66,7)	2 (66,7)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
2–3	61	53 (86,9)	37 (60,7)	35 (57,4)	52 (85,2)	40 (65,6)	21 (34,4)
≥4	47	38 (80,9)	28 (59,6)	27 (57,4)	33 (70,2)	27 (57,4)	18 (38,3)
Vorgeschichte einer Beteiligung des Knochenmarks							
Ja	11	8 (72,7)	7 (63,6)	4 (36,4)	5 (45,5)	4 (36,4)	5 (45,5)
Nein	93	81 (87,1)	58 (62,4)	56 (60,2)	78 (83,9)	61 (65,6)	36 (38,7)

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

Parameter	N	CRS	Neurologische Ereignisse	Thrombozytopenie	Neutropenie	Anämie	Infektionen
Tumorlast, gemessen anhand der SPD von ausgewählten Knoten oder Läsionen zu Studienbeginn							
≤Median	52	49 (94,2)	31 (59,6)	29 (55,8)	49 (94,2)	34 (65,4)	20 (38,5)
>Median	51	45 (88,2)	36 (70,6)	35 (68,6)	39 (76,5)	36 (70,6)	22 (43,1)
CD19-Tumorstatus							
Positiv	74	67 (90,5)	51 (68,9)	48 (64,9)	63 (85,1)	49 (66,2)	32 (43,2)
Negativ	8	8 (100)	2 (25,0)	4 (50,0)	7 (87,5)	6 (75,0)	4 (50,0)
Cut-off-Datum: 11. August 2018							
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); SPD: Summe der Produkte der Durchmesser (Sum of Products of Diameters); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Hinsichtlich der UE basierend auf dem Full-Analysis-Set zeigten sich konsistente Ergebnisse über alle Subgruppen hinweg.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-88: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Registereinträge [Quelle]	Studienberichte [Quelle]	Publikationen [Quelle]
ZUMA-1	clinicaltrials.gov [31] EU-CTR [32] ICTRP [33, 34]	Ja [44, 45]	Ja [24-30]
Cut-off-Datum: 11. August 2018			
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform			

4.3.2.4 Ergebnisse aus vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T

In diesem Abschnitt werden die vergleichenden Analysen der Behandlungsarme Axi-Cel und Tisa-Cel aus dem in Frankreich verpflichtenden und unabhängigen Register DESCAR-T dargestellt. Die Darstellung erfolgt auf Grundlage der Publikation von Bachy et al. (2022), „A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma“ [16, 52].

4.3.2.4.1 Charakteristika der vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T

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

4.3.2.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-89: Charakterisierung des Registers DESCAR-T und der darauf basierenden vergleichenden Analysen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DESCAR-T (NCT04328298)	Pro- und retrospektive, offene, multizentrische, Registerstudie	Patienten mit rezidiviertem / refraktärem DLBCL nach ≥ 2 vorangegangenen Therapielinien ^a	Eingeschlossene Patienten aus dem Register n=809: Axi-Cel: n=494 Tisa-Cel: n=315 Patienten mit Infusion n=729: Axi-Cel: n=452 Tisa-Cel: n=277 Für das Matching geeignete Patienten n=672: Axi-Cel: n=419 Tisa-Cel: n=253 After Matching-Analyse-Set n=418: Axi-Cel: n=209 Tisa-Cel: n=209	In der vergleichenden Analyse wurden Daten von 809 Patienten mit r/r DLBCL nach ≥ 2 vorangegangenen Therapielinien verwendet, die im Register zwischen Dezember 2019 und Oktober 2021 registriert wurden und für die eine Herstellung der CAR-T-Zellen (Axi-Cel oder Tisa-Cel) beauftragt wurde.	23 Zentren in Frankreich Dezember 2019 bis Oktober 2021 Datenschnitt: 18. Oktober 2021	Primärer Endpunkt • PFS Sekundäre Endpunkte • OS • ORR/CRR • DOR • UE
<p>a: Im in Frankreich verpflichtenden und unabhängigen CAR-T-Register (DESCAR-T) werden alle Patienten eingeschlossen, die in Frankreich mit einer CAR-T-Zelltherapie behandelt werden. Im vorliegenden Dossier wird die Auswertung der Daten von Patienten mit r/r DLBCL nach ≥ 2 vorangegangenen Therapielinien dargestellt.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); N: Anzahl der Patienten; ORR: Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); r/r: Rezidiviert/refraktär; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-90: Charakterisierung der Interventionen – vergleichende Analysen des Registers DESCAR-T

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
DESCAR-T	Einzelinfusion Axi-Cel	Einzelinfusion Tisa-Cel	
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel			

Tabelle 4-91: Charakterisierung der Studienpopulationen – vergleichende Analysen des Registers DESCAR-T

	Alle Patienten		Before Matching-Set		After Matching-Set	
	Order-Set N=809	Infusion- Set N=729	Axi-Cel N=419	Tisa-Cel N=253	Axi-Cel N=209	Tisa-Cel N=209
Alter in Jahren zum Zeitpunkt der CAR-T Bestellung						
Median (Min; Max)	63 (19; 81)	63 (19; 81)	63 (19; 79)	64 (20; 81)	62 (20; 79)	64 (20; 81)
Fehlend, n	1	1	0	0	0	0
Geschlecht, n (%)						
Männlich	490 (60,6)	437 (59,9)	251 (59,9)	157 (62,1)	121 (57,9)	126 (60,3)
Weiblich	318 (39,3)	291 (39,9)	168 (40,1)	96 (37,9)	88 (42,1)	83 (39,7)
Fehlend	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
aaIPI, n (%)						
0	54 (6,7)	52 (7,1)	31 (7,4)	18 (7,1)	17 (8,1)	16 (7,7)
1	237 (29,3)	224 (30,7)	135 (32,2)	69 (27,3)	71 (34,0)	56 (26,8)
2	373 (46,1)	336 (46,1)	190 (45,3)	126 (49,8)	89 (42,6)	105 (50,2)
3	58 (7,2)	40 (5,5)	19 (4,5)	20 (7,9)	11 (5,3)	16 (7,7)
Fehlend	87 (10,8)	77 (10,6)	44 (10,5)	20 (7,9)	21 (10,0)	16 (7,7)
ECOG-PS, n (%)						
0-1	665 (82,2)	613 (84,1)	361 (86,2)	208 (82,2)	178 (85,2)	173 (82,8)
≥2	97 (12,0)	75 (10,3)	39 (9,3)	33 (13,0)	20 (9,6)	27 (12,9)
Fehlend	47 (5,8)	41 (5,6)	19 (4,5)	12 (4,7)	11 (5,3)	9 (4,3)
CRP^a, n (%)						
≤30 mgL ⁻¹		521 (71,5)	313 (74,7)	175 (69,2)	150 (71,8)	147 (70,3)
>30 mgL ⁻¹	-	165 (22,6)	92 (22,0)	65 (25,7)	49 (23,4)	55 (26,3)
Fehlend		43 (5,9)	14 (3,3)	13 (5,1)	10 (4,8)	7 (3,3)

	Alle Patienten		Before Matching-Set		After Matching-Set	
	Order-Set N=809	Infusion-Set N=729	Axi-Cel N=419	Tisa-Cel N=253	Axi-Cel N=209	Tisa-Cel N=209
LDH^a, n (%)						
≤ULN		311 (42,7)	174 (41,5)	116 (45,8)	85 (40,7)	83 (39,7)
[ULN; 2x ULN]		286 (39,2)	177 (42,2)	96 (37,9)	85 (40,7)	88 (42,1)
>2x ULN	-	87 (11,9)	50 (11,9)	30 (11,9)	30 (14,4)	29 (13,9)
Fehlend		45 (6,2)	18 (4,3)	11 (4,3)	9 (4,3)	9 (4,3)
Tumormasse^a (≥5 cm), n (%)						
Nein		551 (75,6)	326 (77,8)	198 (78,3)	168 (80,4)	160 (76,6)
Ja	-	150 (20,6)	85 (20,3)	51 (20,2)	39 (18,7)	45 (21,5)
Fehlend		28 (3,8)	8 (1,9)	4 (1,6)	2 (1,0)	4 (1,9)
Ann Arbor Stage, n (%)						
I	57 (7,0)	55 (7,5)	31 (7,4)	16 (6,3)	18 (8,6)	16 (7,7)
II	90 (11,1)	85 (11,7)	51 (12,2)	25 (9,9)	26 (12,4)	22 (10,5)
III	100 (12,4)	92 (12,6)	63 (15,0)	25 (9,9)	29 (13,9)	24 (11,5)
IV	513 (63,4)	453 (62,1)	249 (59,4)	180 (71,1)	126 (60,3)	140 (67,0)
Fehlend	49 (6,1)	44 (6,0)	25 (6,0)	7 (2,8)	10 (4,8)	7 (3,3)
Anzahl vorangegangener Therapielinien						
Median (Min; Max)	3 (2; 10)	3 (2; 10)	3 (2; 9)	3 (2; 10)	3 (2; 8)	3 (2; 10)
Fehlend, n	10	9	0	0	0	0
Mind. eine vorherige Transplantation, n (%)						
Nein	640 (79,1)	567 (77,8)	332 (79,2)	187 (73,9)	160 (76,6)	163 (78,0)
Ja	169 (20,9)	162 (22,2)	87 (20,8)	66 (26,1)	49 (23,4)	46 (22,0)
Fehlend	0	0	0	0	0	0
Zeit zwischen erster CAR-T Bestellung des Zentrums und der CAR-T Bestellung für den Patienten (Tage)^b						
Median (Q1; Q3)	446 (214; 681)	446 (206; 671)	420 (169; 681)	485 (316; 662)	517 (174; 724)	495 (317; 664)
Fehlend	0	0	0	0	0	0

	Alle Patienten		Before Matching-Set		After Matching-Set	
	Order-Set N=809	Infusion-Set N=729	Axi-Cel N=419	Tisa-Cel N=253	Axi-Cel N=209	Tisa-Cel N=209
Zeit zwischen Ende der letzten Behandlung und CAR-T Infusion (Tage)^c						
Median (Q1; Q3)	35 (15; 78)	87 (66; 138)	90 (68; 146)	87 (66; 133)	91 (71; 132)	92 (68; 147)
Fehlend	17	16	0	0	0	0
Brückentherapie und Ansprechen darauf, n (%)						
Keine Brückentherapie		126 (17,3)	76 (18,1)	35 (13,8)	26 (12,4)	29 (13,9)
Ansprechen (PR oder CR) auf Brückentherapie	NA	188 (25,8)	105 (25,1)	72 (28,5)	65 (31,1)	57 (27,3)
Kein Ansprechen (SD oder PD) auf Brückentherapie		386 (52,9)	221 (52,7)	138 (54,5)	111 (53,1)	117 (56,0)
Fehlend		29 (4,0)	17 (4,1)	8 (3,2)	7 (3,3)	6 (2,9)
Histologische Diagnose, n (%)						
DLBCL NOS oder HGBCL	604 (74,7)	542 (74,3)	328 (78,2)	193 (76,3)	165 (78,9)	166 (79,4)
T/HRLBCL	11 (1,3)	10 (1,4)	7 (1,7)	3 (1,2)	1 (0,5)	2 (1,0)
DLBCL nach PCNSL	4 (0,5)	4 (0,5)	1 (0,2)	3 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,5)
DLBCL leg type	4 (0,5)	4 (0,5)	2 (0,5)	2 (0,8)	1 (0,5)	0 (0,0)
PMBCL ^d	35 (4,3)	34 (4,7)	NA	NA	NA	NA
TFL	127 (15,7)	117 (16,0)	71 (16,9)	44 (17,4)	37 (17,7)	33 (15,8)
tMZL	24 (3,0)	18 (2,5)	10 (2,4)	8 (3,2)	5 (2,4)	7 (3,3)
Fehlend	0	0	0	0	0	0
a: CRP, LDH und Masse wurden zum Zeitpunkt der Lymphdepletion gemessen.						
b: Die Zeit zwischen erster CAR-T Bestellung des Zentrums und der CAR-T Bestellung für den Patienten wurde als Surrogat für die Erfahrung des Zentrums mit CAR-T Therapien für jeden einzelnen Patienten verwendet.						
c: Für das Order-Set wird stattdessen die Zeit zwischen Ende der letzten vorangegangenen Therapie und der CAR-T Bestellung betrachtet.						
d: PMBCL wurde für das Propensity-Score-Matching nicht berücksichtigt, da Tisa-Cel für diese Histologie nicht zugelassen ist.						
Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten.						
aaIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index (Age Adjusted International Prognostic Index); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucl; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); CRP: C-reaktives Protein; DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom						

Alle Patienten		Before Matching-Set		After Matching-Set	
Order-Set	Infusion-Set	Axi-Cel	Tisa-Cel	Axi-Cel	Tisa-Cel
N=809	N=729	N=419	N=253	N=209	N=209
(Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HGBCL: Hochgradiges B-Zell-Lymphom (High Grade B-Cell Lymphoma); LDH: Laktat-Dehydrogenase; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NOS: Nicht anderweitig klassifiziert (Not Otherwise Specified); PCNSL: Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems (Primary Central Nervous System Lymphoma); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); T/HRLBCL: T-Zell/Histiozyten-reiches großes B-Zell-Lymphom (T-Cell/Histiocyte-Rich Large B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel; tMZL: Transformiertes Marginalzonen-Lymphom (Transformed Marginal Zone Lymphoma)					

Studienbeschreibung

DESCAR-T

Das französische CAR-T-Register DESCAR-T ist ein verpflichtendes, unabhängiges, offenes, nicht-randomisiertes, multizentrisches Register zur Bewertung der Wirksamkeit der CAR-T-Zell-Therapien in der Versorgungsrealität anhand des Gesamtüberlebens, des objektiven Ansprechens, des progressionsfreien Überlebens und der Ansprechdauer. Die Datenerhebung erfolgt für jeden Patienten mit einer theoretischen Indikation für eine CAR-T-Behandlung. Die Kostenerstattung der Behandlung hängt von der Vollständigkeit der Datenerfassung ab, dies ermöglicht die Durchführung von umfassenden RWE-Studien.

Die im vorliegenden Dossier dargestellte Auswertung untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapielinien auf Basis eines IPD basierten Propensity-Score-Matchings. Für alle Patienten musste eine CAR-T-Bestellung für Axi-Cel oder für Tisa-Cel vorliegen, um für die Analyse infrage zu kommen. Aufgrund der fehlenden Randomisierung wurden die beiden betrachteten Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 mittels Propensity-Score gematcht. Da Tisa-Cel für PMBCL nicht zugelassen ist, wurden Patienten mit PMBCL vor dem Matching ausgeschlossen. Außerdem wurden beim Matching nur Patienten berücksichtigt, die eine Infusion erhalten haben und weniger als 25% fehlende Werte in den Matchingvariablen aufwiesen. Das Matching erfolgte ohne Zurücklegen und im multivariaten logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Propensity-Scores wurden folgende Kovariablen berücksichtigt: Alter, Geschlecht, LDH, CRP, Zeit zwischen letzter Behandlung und Infusion, ECOG, Ann Arbor Stage, Anzahl vorheriger Therapielinien vor CAR-T, Brückentherapie und Ansprechen darauf, vorherige Stammzelltransplantation, Tumormasse bei Lymphodepletion, Zentrum und Diagnose. Anhand standardisierter Mittelwertdifferenzen (SMD) wird die Vergleichbarkeit der Kovariablen zwischen den Behandlungsgruppen überprüft. Es werden Werte <0,1 angestrebt.

Die im Nutzendossier dargestellten Analysen basieren auf Daten, die im Register zwischen Dezember 2019 und Oktober 2021 in 23 französischen Zentren erfasst wurden. Der

Datenschnitt erfolgte am 18. Oktober 2021. Für die Auswertung wurden folgende Analyse-Sets definiert:

- Order-Set

Im Order-Set werden alle aus dem Register geeigneten Patienten berücksichtigt und entsprechend der durch den behandelten Arzt festgelegten Behandlungsgruppe für die Baseline-Charakteristika dargestellt (N=494 im Axi-Cel-Arm und N=315 im Tisa-Cel-Arm).

- Infusion-Set

Das Infusion-Set besteht aus allen Patienten des Order-Sets, die eine Infusion erhalten haben und entsprechend der durch den behandelten Arzt festgelegten Behandlungsgruppe für die Baseline-Charakteristika dargestellt werden (N=452 im Axi-Cel-Arm und N=277 im Tisa-Cel-Arm).

- Before Matching-Analyse-Set

Das Before Matching-Analyse-Set besteht aus allen Patienten des FAS, die eine Infusion erhalten haben, kein PMBCL hatten und weniger als 25% fehlende Werte in den Matchingvariablen aufwiesen. Dieses Analyse-Set wird für das Matching und ebenfalls für die Betrachtung der Baseline-Charakteristika verwendet (N=419 im Axi-Cel-Arm und N=253 im Tisa-Cel-Arm).

- After Matching-Analyse-Set

Das After Matching-Analyse-Set besteht aus allen gematchten Patienten des Before Matching-Analyse-Sets und wird für die vergleichenden Analysen der Wirksamkeit und Verträglichkeit verwendet (N=209 im Axi-Cel-Arm und N=209 im Tisa-Cel-Arm).

Insgesamt wurden 809 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach ≥ 2 vorangegangenen Therapielinien, für die eine Bestellung von Axi-Cel (n=494) oder Tisa-Cel (n=315) vorlag, aus dem Register in die vergleichende Analyse eingeschlossen (siehe Abbildung 93). Davon haben 80 Patienten keine Infusion erhalten (Progression oder Tod n=60, Entscheidung des Arztes n=6, andere n=14). Von den 729 Patienten mit Infusion waren 57 Patienten nicht geeignet für das Matching (PMBCL n=34 und $\geq 25\%$ fehlende Werte in den Matchingvariablen n=23). Somit gingen 672 Patienten im Before Matching-Analyse-Set in das Matching ein (Axi-Cel n=419; Tisa-Cel n=253). 418 Patienten konnten schließlich gematcht werden und befinden sich im After Matching-Analyse-Set (Axi-Cel n=209; Tisa-Cel n=209).

Primärer Endpunkt der vergleichenden Analyse war PFS ab Infusion gemäß Prüfarzt. Sekundäre Endpunkte waren OS, ORR/Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate, CRR), DOR und UE.

Patientencharakteristika

Um die Beschreibung der Patientencharakteristika übersichtlicher zu halten, werden diese im Folgenden ausschließlich für die beiden Analyse-Sets vor und nach dem Matching getrennt nach den beiden Behandlungsarmen betrachtet. Die Patientencharakteristika der beiden Analyse-Sets über die gesamte Population (Order-Set und Infusion-Set) sind Tabelle 4-91 zu entnehmen.

Sowohl vor als auch nach dem Matching lag das mediane Alter in beiden Behandlungsarmen etwas über 60 Jahre (vorher: Axi-Cel 63 Jahre und Tisa-Cel 64 Jahre, nachher: Axi-Cel 62 Jahre und Tisa-Cel 64 Jahre). In beiden Behandlungsarmen der Analyse-Sets vor und nach dem Matching lag der Anteil der Männer bei etwa 60% (vorher: Axi-Cel 59,9% und Tisa-Cel 62,1%, nachher: Axi-Cel 57,9% und Tisa-Cel 60,3%).

Im Axi-Cel-Arm wies vor und nach dem Matching etwa ein Drittel der Patienten einen aaIPI von 1 (32,2% vorher und 34,0% nachher) und knapp die Hälfte (45,3% vorher und 42,6% nachher) einen aaIPI von 2 auf. Im Tisa-Cel-Arm wiesen vor und nach dem Matching ebenfalls knapp 30% der Patienten einen aaIPI von 1 (27,3% vorher und 26,8% nachher) und ungefähr die Hälfte (49,8% vorher und 50,2% nachher) einen aaIPI von 2 auf.

In beiden Behandlungsarmen hatten sowohl vor als auch nach dem Matching gut 80% der Patienten einen ECOG-PS von 0-1 (Axi-Cel: vorher 86,2% und nachher 85,2%, Tisa-Cel: vorher 82,2% und nachher 82,8%) und etwa 10% der Patienten einen ECOG-PS von ≥ 2 (Axi-Cel: vorher 9,3% und nachher 9,6%, Tisa-Cel: vorher 13,0% und nachher 12,9%).

Vor dem Matching hatten 313 (74,7%) Patienten im Axi-Cel-Arm weniger als 30 mg/L CRP, im Tisa-Cel-Arm waren es 175 (69,2%) Patienten. Nach dem Matching hatten weiterhin in beiden Behandlungsarmen etwa 70% der Patienten weniger als 30 mg/L CRP (Axi-Cel: 71,8% und Tisa-Cel: 70,3%).

Sowohl vor als auch nach dem Matching war der LDH-Wert in beiden Behandlungsarmen größtenteils unter 2x ULN (Axi-Cel: vorher 83,7% und nachher 81,4%, Tisa-Cel: vorher 83,7% und nachher 81,8%). Nur etwa 15% der Werte lagen darüber (vorher: in beiden Armen 11,9%, nachher: Axi-Cel 14,4% und Tisa-Cel 13,9%).

In beiden Behandlungsarmen hatten etwa 20% der Patienten eine Tumormasse ≥ 5 cm, sowohl vor (Axi-Cel: 20,3%, Tisa-Cel: 20,2%), als auch nach dem Matching (Axi-Cel: 18,7%, Tisa-Cel: 21,5%).

Ungefähr 60% der Patienten im Axi-Cel-Arm waren sowohl vor als auch nach dem Matching in Ann Arbor Stage IV (59,4% vorher und 60,3% nachher). Im Tisa-Cel-Arm waren dies mit ungefähr 70% der Patienten ein wenig mehr (71,1% vorher und 67,0% nachher).

Die mediane Anzahl vorangegangener Therapielinien war sowohl vor als auch dem Matching im Axi-Cel- und Tisa-Cel-Arm drei.

Vor dem Matching hatten 87 (20,8%) Patienten im Axi-Cel-Arm mindestens eine vorherige Transplantation, im Tisa-Cel Arm waren es 66 (26,1%) Patienten. Nach dem Matching hatten 49 (23,4%) Patienten im Axi-Cel-Arm eine vorherige Transplantation, im Tisa-Cel-Arm waren es mit 46 (22,0%) Patienten ebenfalls gut 20% der Patienten.

Die mediane Zeit zwischen der ersten CAR-T Bestellung des Zentrums der CAR-T Bestellung für den Patienten lag vor dem Matching im Axi-Cel-Arm bei 420 Tagen und im Tisa-Cel-Arm bei 485 Tagen. Nach dem Matching lagen diese medianen Zeiten mit 517 Tagen im Axi-Cel-Arm und 495 Tagen im Tisa-Cel-Arm deutlich näher zusammen.

Die mediane Zeit zwischen Ende der letzten Behandlung und Infusion betrug sowohl im Axi-Cel-Arm (vorher: 90 Tage, nachher: 91 Tage), als auch im Tisa-Cel-Arm (vorher: 87 Tage, nachher: 92 Tage) vor und nach dem Matching etwa 90 Tage.

76 (18,1%) Patienten im Axi-Cel-Arm hatten vor dem Matching keine Brückentherapie. Im Tisa-Cel-Arm waren es 35 (13,8%) Patienten. Nach dem Matching hatten 26 (12,4%) Patienten im Axi-Cel-Arm und 29 (13,9%) Patienten im Tisa-Cel-Arm keine Brückentherapie. Sowohl vor als auch nach dem Matching hatten mehr als die Hälfte der Patienten nicht auf eine Brückentherapie in der Vergangenheit angesprochen (vorher: Axi-Cel 52,7% und Tisa-Cel 54,54%, nachher: Axi-Cel 53,1% und Tisa-Cel 56,0%).

Den meisten Patienten in beiden Behandlungsarmen wurde sowohl vor als auch dem Matching die Diagnose DLBCL NOS oder HGBCL gestellt (vorher: Axi-Cel 78,2% und Tisa-Cel 76,3%, nachher: Axi-Cel 78,9% und Tisa-Cel 79,4%). Die zweithäufigste Diagnose war in beiden Behandlungsarmen TFL. Mit dieser wurden ungefähr 15% der Patienten vor und nach dem Matching diagnostiziert (vorher: Axi-Cel 16,9% und Tisa-Cel 17,4%, nachher: Axi-Cel 17,7% und Tisa-Cel 15,8%).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen des CAR-T-Register DESCAR-T deckt die vorgesehene Zielpopulation ab und erfüllt deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika. Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.2.4.1.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – vergleichende Analysen des Registers DESCAR-T

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
DESCAR-T	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja

DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells;

Die vergleichende Analyse bezieht seine Daten aus dem in Frankreich verpflichtenden und unabhängigen Register DESCAR-T, das jegliche Patienten, die für eine CAR-T Behandlung geeignet sind, erfasst. Dem RWE-Setting entsprechend, unterliegt die Wahl der CAR-T Behandlung dem behandelnden Arzt und findet somit weder randomisiert noch verblindet statt. Die verschiedenen CAR-T Behandlungen wurden dabei zeitlich parallel verfolgt. Die in der Analyse verglichenen Behandlungsarme Axi-Cel und Tisa-Cel werden mittels Propensity-Score-Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen balanciert und wiesen bereits vor dem Matching vergleichbare Baseline-Charakteristika auf. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

4.3.2.4.2 Ergebnisse der vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T

Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T

Studie	Mortalität	HRQoL	PFS	ORR/CRR	DOR	UE
DESCAR-T	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja

CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life); ORR: Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.4.2.1 Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-94: Operationalisierung von OS

Studie	Operationalisierung
DESCAR-T	Das OS ist in der vergleichenden Analyse definiert als die Zeit zwischen dem Tag der CAR-T Infusion und dem Tod jeglicher Ursache oder dem letzten Follow-up. OS wird zusätzlich ab CAR-T Bestellung ausgewertet. Für OS werden ein Log-Rank-Test durchgeführt und das Hazard Ratio mit zweiseitigem 95%-KI geschätzt. Außerdem werden Kaplan-Meier-Kurven, die mediane Überlebenszeit und 95%-KI dargestellt. Die schattierten Bereiche in den Kaplan-Meier-Kurven entsprechen den 95%-KI nach der Hall-Wellner-Methode.
CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)	

Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für OS

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
DESCAR-T	Nein	Ja	Ja	Ja
DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells				

Die vergleichende Analyse basiert auf dem Register DESCAR-T, in dem alle Daten offen erhoben wurden; das heißt, es gab keine Verblindung der Endpunkterheber bezüglich des Endpunktes OS. Jedoch ist davon auszugehen, dass es bei einem Endpunkt wie OS zu keiner Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung kommen kann, da keine Interpretation des Ereignisses möglich ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für OS aus den vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T

Endpunkt	Axi-Cel		Tisa-Cel		Axi-Cel versus Tisa-Cel HR [95%-KI], p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
OS ab Infusion	59/209 (28,2)	NR [14,7; NE]	79/209 (37,8)	11,2 [8; 20,1]	0,63 [0,45; 0,88] 0,0072

Endpunkt	Axi-Cel		Tisa-Cel		Axi-Cel versus Tisa-Cel HR [95%-KI], p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
OS ab Bestellung	91/252 (36,1)	17,1 [12,9; NE]	102/252 (40,5)	11,1 [9,2; 17,6]	0,0376

Datenschnitt: 18. Oktober 2021
 Ein HR <1 bedeutet ein Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel
 Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucl; DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells;
 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation;
 NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival);
 Tisa-Cel: Tisagenlecleucl

In der primären Analyse ab Infusion verstarben bis zum vorliegenden Datenschnitt 28,2% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 37,8% der Patienten im Tisa-Cel-Arm. Das mediane Gesamtüberleben wurde im Axi-Cel-Arm nicht erreicht, im Tisa-Cel-Arm betrug es 11,2 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; p=0,0072). Das Risiko zu versterben war damit unter der Behandlung mit Axi-Cel um 37% geringer als unter der Behandlung mit Tisa-Cel.

Die Analyse des Gesamtüberlebens ab Bestellung bestätigt das statistisch signifikante Ergebnis (p=0,0376).

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

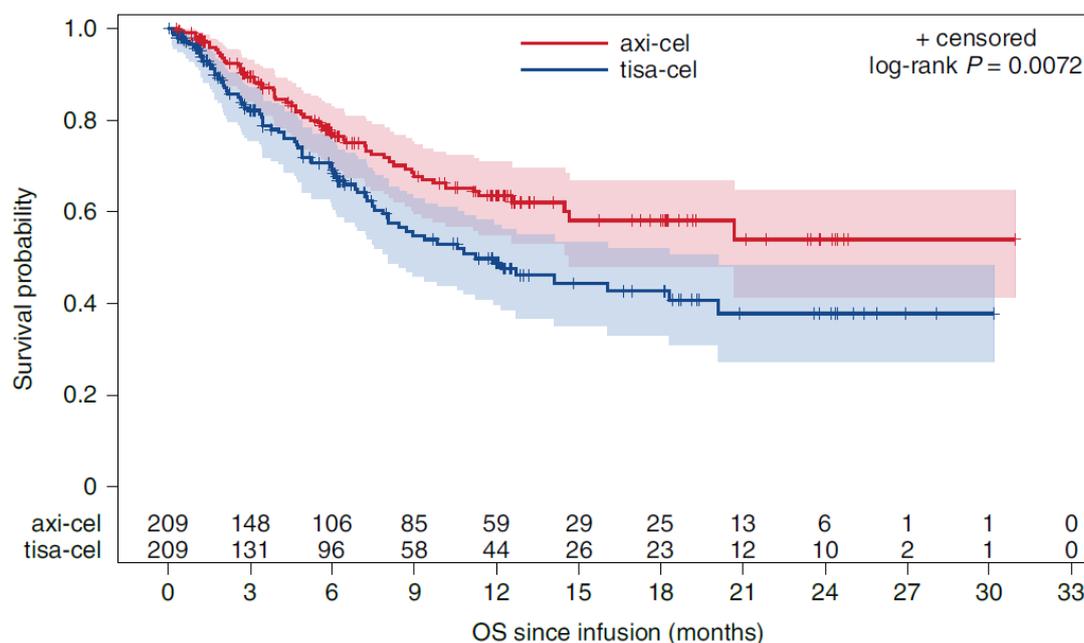


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für OS (ab Infusion)

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucl; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); Tisa-Cel: Tisagenlecleucl

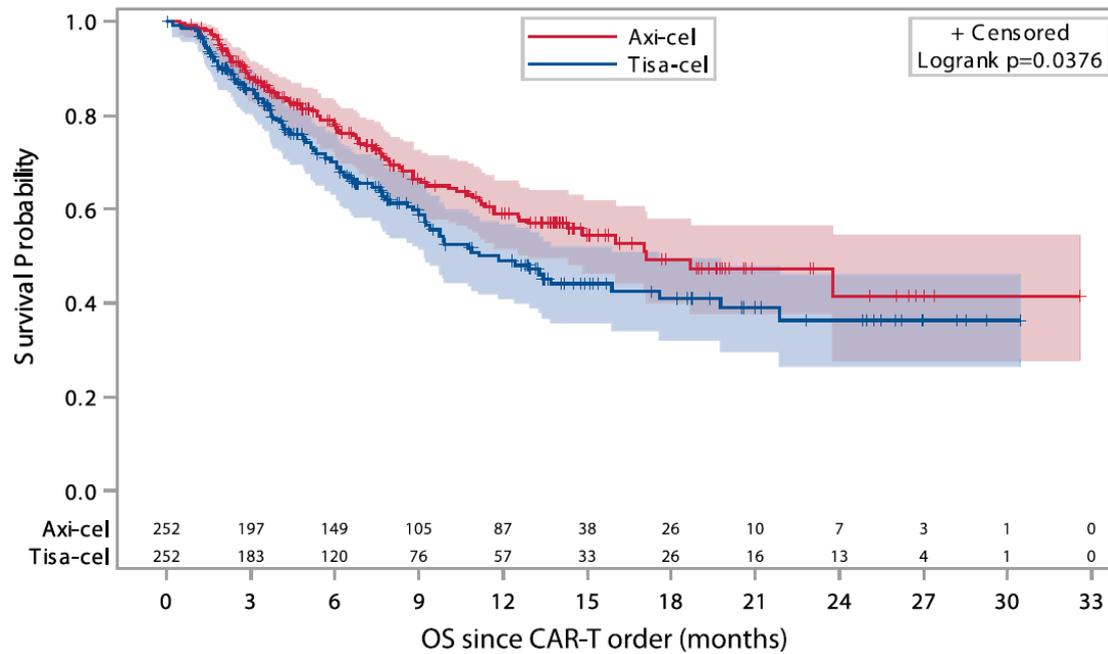


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für OS (ab Bestellung)

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucl; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); Tisa-Cel: Tisagenlecleucl

4.3.2.4.2.2 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-97: Operationalisierung von PFS

Studie	Operationalisierung
DESCAR-T	<p>Das PFS war der primäre Endpunkt der vergleichenden Analyse und ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der CAR-T-Infusion und dem Zeitpunkt des ersten dokumentierten Rezidivs, einer Krankheitsprogression, dem letztem Follow-up oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Für PFS werden ein Log-Rank-Test durchgeführt und das Hazard Ratio mit zweiseitigem 95%-KI geschätzt. Außerdem werden Kaplan-Meier-Kurven, die mediane Überlebenszeit und 95%-KI dargestellt. Die schattierten Bereiche in den Kaplan-Meier-Kurven entsprechen den 95%-KI nach der Hall-Wellner-Methode.</p>
<p>CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)</p>	

Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für PFS

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
DESCAR-T	Nein	Ja	Ja	Ja
DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)				

Die vergleichende Analyse basiert auf dem Register DESCAR-T, in dem alle Daten offen erhoben wurden, das heißt es gab keine Verblindung der Endpunkterheber bezüglich des Endpunktes PFS. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für PFS aus den vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T

Endpunkt	Axi-Cel N=209		Tisa-Cel N=209		Axi-Cel versus Tisa-Cel HR [95%-KI], p-Wert
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PFS	90 (43,1)	8,2 [4,4; NE]	116 (55,5)	3,1 [2,8; 4,1]	0,61 [0,46; 0,79] 0,0003
Datenschnitt: 18. Oktober 2021 Ein HR <1 bedeutet ein Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); Tisa-Cel: Tisagenlecleucel					

Bis zum vorliegenden Datenschnitt hatten 43,1% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 55,5% der Patienten im Tisa-Cel-Arm eine Progression oder verstarben. Das mediane PFS betrug im Axi-Cel-Arm 8,2 Monate und im Tisa-Cel-Arm 3,1 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 0,61 [0,46; 0,79]; p=0,0003). Das Risiko eines PFS-Ereignisses war damit unter der Behandlung mit Axi-Cel um 39% geringer als unter der Behandlung mit Tisa-Cel.

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

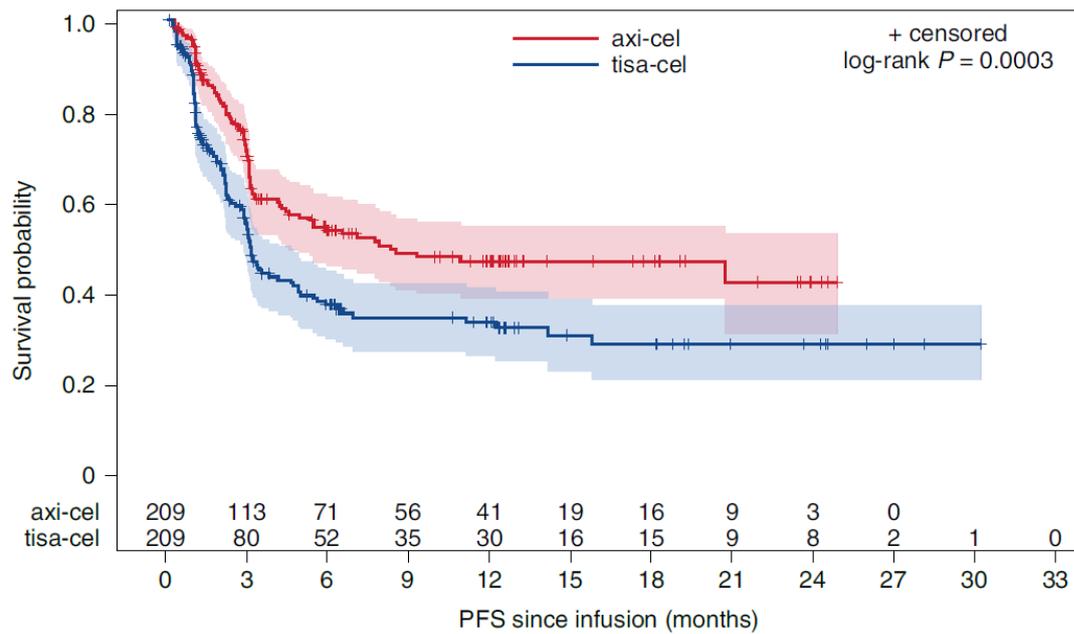


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für PFS

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucl; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); Tisa-Cel: Tisagenlecleucl

4.3.2.4.2.3 Objektive Ansprechrate (ORR/CRR)

Tabelle 4-100: Operationalisierung von ORR/CRR

Studie	Operationalisierung
DESCAR-T	<p>Für die objektive Ansprechrate (ORR) und die Rate des vollständigen Ansprechens (CRR) wurde das Ansprechen gemäß den Lugano 2014 Kriterien basierend auf FDG-PET zu den folgenden Messzeitpunkten erfasst: zu Monat 1, Monat 3, Monat 6 und Monat 12 nach der CAR-T-Infusion.</p> <p>Es werden die Ansprechraten mit 95%-KI der Patienten mit einem objektiven bzw. vollständigen Ansprechen dargestellt. Für ORR sowie CRR werden die Ansprechraten mittels χ^2-Test verglichen.</p>
<p>CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; FDG-PET: Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomografie; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)</p>	

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für ORR/CRR

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
DESCAR-T	Nein	Ja	Ja	Ja

CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; ORR: Objektive Ansprechrte (Objective Response Rate)

Die vergleichende Analyse basiert auf dem Register DESCAR-T, in dem alle Daten offen erhoben wurden, das heißt es gab keine Verblindung der Endpunkterheber bezüglich des Endpunktes ORR/CRR. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für ORR/CRR aus den vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T

Endpunkt	Axi-Cel N=209	Tisa-Cel N=209	Axi-Cel versus Tisa-Cel
	Ansprechrte [95%-KI]	Ansprechrte [95%-KI]	p-Wert ^a
ORR	80,4 [74,3; 85,5]	66,0 [59,2; 72,4]	<0,001
CRR	60,3 [53,3; 67,0]	42,1 [35,3; 49,1]	<0,001

Datenschnitt: 18. Oktober 2021
a: Die Ansprechrten werden mittels χ^2 -Test verglichen. Ein zweiseitiger p-Wert <0,05 wird als signifikant angesehen.
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; ORR: Objektive Ansprechrte (Objective Response Rate); Tisa-Cel: Tisagenlecleucel

Bis zum vorliegenden Datenschnitt hatten 80,4% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 66,0% der Patienten im Tisa-Cel-Arm ein objektives Ansprechen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel ($p < 0,001$). Ein vollständiges Ansprechen hatten 60,3% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 42,1% der Patienten im Tisa-Cel-Arm. Auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel ($p < 0,001$).

4.3.2.4.2.4 Dauer des Ansprechens (DOR)

Tabelle 4-103: Operationalisierung von DOR

Studie	Operationalisierung
DESCAR-T	Die DOR ist in der vergleichenden Analyse definiert als die Zeit vom ersten Ansprechen (vollständig oder partiell) bis zum Zeitpunkt des ersten dokumentierten Rezidivs, einer Krankheitsprogression, dem letztem Follow-up oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Für DOR werden ein Log-Rank-Test durchgeführt und das Hazard Ratio mit zweiseitigem 95%-KI geschätzt. Außerdem werden Kaplan-Meier-Kurven, die mediane Überlebenszeit und 95%-KI dargestellt. In den Analysen von DOR werden ausschließlich Patienten mit Ansprechen berücksichtigt. Die schattierten Bereiche in den Kaplan-Meier-Kurven entsprechen den 95%-KI nach der Hall-Wellner-Methode.
DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); KI: Konfidenzintervall	

Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für DOR

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
DESCAR-T	Nein	Ja	Ja	Ja
DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ITT: Intention To Treat				

Die vergleichende Analyse basiert auf dem Register DESCAR-T, in dem alle Daten offen erhoben wurden, das heißt es gab keine Verblindung der Endpunkterheber bezüglich des Endpunktes DOR. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für DOR aus den vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T

Endpunkt	Axi-Cel N=168		Tisa-Cel N=138		Axi-Cel versus Tisa-Cel HR [95%-KI], p-Wert
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
DOR	63 (37,5)	19,4 [6,3; NE]	60 (43,5)	5,8 [3; 13,1]	0,75 [0,53; 1,06] 0,1061

Datenschnitt: 18. Oktober 2021
 Ein HR <1 bedeutet ein Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel
 Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells;
 DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response);
 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation;
 NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); Tisa-Cel: Tisagenlecleucel

Bis zum vorliegenden Datenschnitt hatten 37,5% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 43,5% der Patienten im Tisa-Cel-Arm ein DOR-Ereignis. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug im Axi-Cel-Arm 19,4 Monate und im Tisa-Cel-Arm 5,8 Monate. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,75 [0,53; 1,06]; p=0,1061).

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

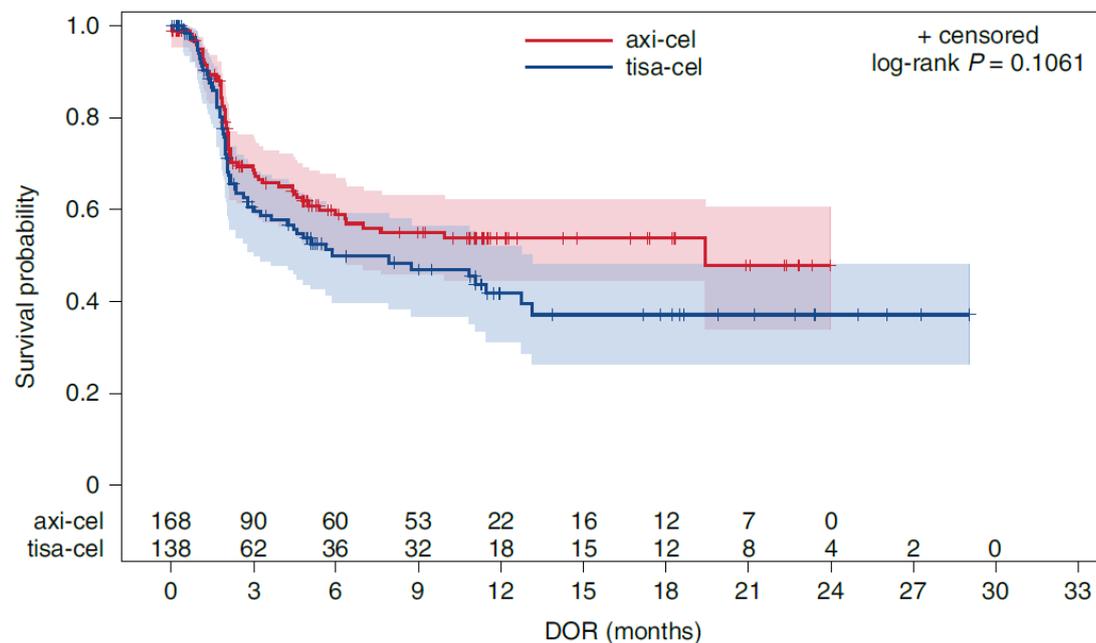


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für DOR

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); Tisa-Cel: Tisagenlecleucel

4.3.2.4.2.5 Unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-106: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
DESCAR-T	In der vergleichenden Analyse werden absolute und relative Häufigkeiten zu Patienten mit hämatologischer Toxizität, CRS und ICANS berichtet. Die hämatologische Toxizität wurde bei Patienten berichtet, bei denen nach der CAR-T Infusion keine neue Behandlung aufgrund eines Rezidivs oder einer Krankheitsprogression eingeleitet wurde. Der Schweregrad der hämatologischen Toxizität wird gemäß CTCAE Version 5.0 erhoben. Für CRS und ICANS wird der Schweregrad gemäß ASTCT erhoben. Die Anteile an Patienten mit Ereignis werden mittels χ^2 -Tests verglichen und der zugehörige zweiseitige p-Wert angegeben.
ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome)	

Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für UE

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
DESCAR-T	Nein	Ja	Ja	Ja
DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; ITT: Intention To Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Die vergleichende Analyse basiert auf dem Register DESCAR-T, in dem alle Daten offen erhoben wurden, das heißt es gab keine Verblindung der Endpunkterheber bezüglich des Endpunktes UE. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für UE aus den vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T

Endpunkt	Axi-Cel N=209	Tisa-Cel N=209	Axi-Cel versus Tisa-Cel p-Wert ^a
	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	
CRS aller Grade	180 (86,1)	158 (75,6)	0,006
Grad 1-2	169 (80,9)	139 (66,5)	<0,001
Grad ≥ 3	11 (5,3)	19 (9,1)	0,130

Endpunkt	Axi-Cel N=209	Tisa-Cel N=209	Axi-Cel versus Tisa-Cel p-Wert ^a
	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	
ICANS aller Grade	102 (48,8)	46 (22,0)	<0,001
Grad 1-2	73 (34,9)	40 (19,1)	<0,001
Grad ≥3	29 (13,9)	6 (2,9)	<0,001
Zytopenie aller Grade (M1)	135 (64,6)	82 (39,2)	<0,001
Grad 1-2	64 (30,6)	56 (26,8)	0,387
Grad ≥3	71 (34,0)	26 (12,4)	<0,001
Neutropenie aller Grade (M1)	124 (59,3)	57 (27,3)	<0,001
Grad 1-2	71 (34,0)	37 (17,7)	<0,001
Grad ≥3	53 (25,4)	20 (9,6)	<0,001
Anämie aller Grade (M1)	94 (45,0)	58 (27,8)	<0,001
Grad 1-2	90 (43,1)	58 (27,8)	0,001
Grad ≥3	4 (1,9)	0 (0,0)	0,044
Thrombozytopenie aller Grade (M1)	116 (55,5)	62 (29,7)	<0,001
Grad 1-2	70 (33,5)	43 (20,6)	0,003
Grad ≥3	46 (22,0)	19 (9,1)	<0,001
Zytopenie aller Grade (M3)	75 (35,9)	29 (13,9)	<0,001
Grad 1-2	51 (24,4)	21 (10,0)	<0,001
Grad ≥3	24 (11,5)	8 (3,8)	0,003
Neutropenie aller Grade (M3)	62 (29,7)	22 (10,5)	<0,001
Grad 1-2	44 (21,1)	16 (7,7)	<0,001
Grad ≥3	18 (8,6)	6 (2,9)	0,012
Anämie aller Grade (M3)	52 (24,9)	15 (7,2)	<0,001
Grad 1-2	51 (24,4)	13 (6,2)	<0,001
Grad ≥3	1 (0,5)	2 (1,0)	0,562
Thrombozytopenie aller Grade (M3)	58 (27,8)	20 (9,6)	<0,001
Grad 1-2	40 (19,1)	13 (7,7)	<0,001
Grad ≥3	18 (8,6)	4 (1,9)	0,002

Datenschnitt: 18. Oktober 2021

a: Die Raten werden mittels χ^2 -Test verglichen. Ein zweiseitiger p-Wert <0,05 wird als signifikant angesehen.

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome); n: Anzahl der Patienten mit

Endpunkt	Axi-Cel N=209	Tisa-Cel N=209	Axi-Cel versus Tisa-Cel
	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	p-Wert ^a
Ereignissen; M1: zu Monat 1; M3: zu Monat 3; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel			

CRS aller Grade traten bei 180 Patienten (86,1%) im Axi-Cel-Arm und 158 Patienten (75,6%) im Tisa-Cel-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel ($p=0,006$). Davon traten CRS der Grade 1-2 bei 169 Patienten (80,9%) im Axi-Cel-Arm und 139 Patienten (66,5%) im Tisa-Cel-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel ($p<0,001$). Für CRS Grad ≥ 3 ist kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten.

ICANS aller Grade traten bei 102 Patienten (48,8%) im Axi-Cel-Arm und 46 Patienten (22,0%) im Tisa-Cel-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel ($p<0,001$). Sowohl ICANS der Grade 1-2 (34,9% im Axi-Cel-Arm vs. 19,1% im Tisa-Cel-Arm) als auch ICANS Grad ≥ 3 (13,9% im Axi-Cel-Arm vs. 2,9% im Tisa-Cel-Arm) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel (jeweils $p<0,001$).

Zytopenien aller Grade traten zu Monat 1 bei 135 Patienten (64,6%) im Axi-Cel-Arm und 82 Patienten (39,2%) im Tisa-Cel-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel ($p<0,001$). Davon traten Zytopenien Grad ≥ 3 bei 71 Patienten (34,0%) im Axi-Cel-Arm und 26 Patienten (12,4%) im Tisa-Cel-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel ($p<0,001$). Für Zytopenien der Grade 1-2 ist kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten.

Neutropenien aller Grade traten zu Monat 1 bei 124 Patienten (59,3%) im Axi-Cel-Arm und 57 Patienten (27,3%) im Tisa-Cel-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel ($p<0,001$). Sowohl Neutropenien der Grade 1-2 (34,0% im Axi-Cel-Arm vs. 17,7% im Tisa-Cel-Arm) als auch Neutropenien Grad ≥ 3 (25,4% im Axi-Cel-Arm vs. 9,6% im Tisa-Cel-Arm) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel (jeweils $p<0,001$).

Anämien aller Grade traten zu Monat 1 bei 94 Patienten (45,0%) im Axi-Cel-Arm und 55 Patienten (27,8%) im Tisa-Cel-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel ($p<0,001$). Sowohl Anämien der Grade 1-2 (43,1% im Axi-Cel-Arm vs. 27,8% im Tisa-Cel-Arm) als auch Anämien Grad ≥ 3 (1,9% im Axi-Cel-Arm vs. 0,0% im Tisa-Cel-Arm) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel ($p=0,001$ bzw. $p=0,044$).

Thrombozytopenien aller Grade traten zu Monat 1 bei 116 Patienten (55,5%) im Axi-Cel-Arm und 62 Patienten (29,7%) im Tisa-Cel-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel ($p < 0,001$). Sowohl Thrombozytopenien der Grade 1-2 (33,5% im Axi-Cel-Arm vs. 20,6% im Tisa-Cel-Arm) als auch Thrombozytopenien Grad ≥ 3 (22,0% im Axi-Cel-Arm vs. 9,1% im Tisa-Cel-Arm) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel ($p = 0,003$ bzw. $p < 0,001$).

Zytopenien aller Grade traten zu Monat 3 bei 75 Patienten (35,9%) im Axi-Cel-Arm und 29 Patienten (13,9%) im Tisa-Cel-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel ($p < 0,001$). Sowohl Zytopenien der Grade 1-2 (24,4% im Axi-Cel-Arm vs. 10,0% im Tisa-Cel-Arm) als auch Zytopenien Grad ≥ 3 (11,5% im Axi-Cel-Arm vs. 3,8% im Tisa-Cel-Arm) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,003$).

Neutropenien aller Grade traten zu Monat 3 bei 62 Patienten (29,7%) im Axi-Cel-Arm und 22 Patienten (10,5%) im Tisa-Cel-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel ($p < 0,001$). Sowohl Neutropenien der Grade 1-2 (21,1% im Axi-Cel-Arm vs. 7,7% im Tisa-Cel-Arm) als auch Neutropenien Grad ≥ 3 (8,6% im Axi-Cel-Arm vs. 2,9% im Tisa-Cel-Arm) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,012$).

Anämien aller Grade traten zu Monat 3 bei 52 Patienten (24,9%) im Axi-Cel-Arm und 15 Patienten (7,2%) im Tisa-Cel-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel ($p < 0,001$). Davon traten Anämien der Grade 1-2 bei 51 Patienten (24,4%) im Axi-Cel-Arm und 13 Patienten (6,2%) im Tisa-Cel-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel ($p < 0,001$). Für Anämien der Grad ≥ 3 ist kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten.

Thrombozytopenien aller Grade traten zu Monat 3 bei 58 Patienten (27,8%) im Axi-Cel-Arm und 20 Patienten (9,6%) im Tisa-Cel-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel ($p < 0,001$). Sowohl Thrombozytopenien der Grade 1-2 (19,1% im Axi-Cel-Arm vs. 7,7% im Tisa-Cel-Arm) als auch Thrombozytopenien Grad ≥ 3 (8,6% im Axi-Cel-Arm vs. 1,9% im Tisa-Cel-Arm) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,002$).

4.3.2.5 Ergebnisse aus anwendungsbegleitenden Datenerhebungen, Beobachtungs- und Registerstudien (RWD)

Seit der Zulassung von Axi-Cel durch die EMA am 23. August 2018 und der bereits am 18. Oktober 2017 erfolgten Zulassung durch die FDA wird die Sicherheit und Wirksamkeit von Axi-Cel im Rahmen der beiden PASS-Registerstudien (CIBMTR, EBMT), sowie in weiteren Register- und Beobachtungsstudien erfasst. Für Europa sind insbesondere die nationalen Register DESCAR-T (Frankreich), GELTAMO/GETH (Spanien), GLA/DRST (Deutschland)

und das UK Register zu nennen. Diese Register haben auch Ergebnisse publiziert, die sich für vergleichende Analysen eignen. Die Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel auf Basis dieser Evidenz aus der Versorgungspraxis werden in diesem Abschnitt 4.3.2.5 dargestellt.

4.3.2.5.1 Systematischer Literaturreview (SLR) und Meta-Analyse

Um die schnell wachsende Evidenz bei der Anwendung von CAR-T-Zelltherapien in der Versorgungspraxis zu erfassen, wurde ein SLR durchgeführt [53]. Ziel dieses SLR war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel und Tisa-Cel in der Versorgungsrealität zu vergleichen. Im Folgenden erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse aus dem SLR für die Anwendung von Axi-Cel im Vergleich zur zVT Tisa-Cel und eine Gegenüberstellung der RWD mit der jeweiligen pivotalen klinischen Studie.

4.3.2.5.1.1 Methodik des systematischen Literaturreview

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE mit OVID am 20. Juli 2022. Die Suche beschränkte sich auf den Zeitraum ab Beginn des Jahres 2017 und der ersten Food and Drug Administration (FDA)-Zulassung von CAR-T-Zellen für DLBCL. Zusätzlich wurden 15 Konferenzen nach relevanten Veröffentlichungen durchsucht. Eingeschlossen wurden Auswertungen, die Patienten mit DLBCL umfassten. Die Patienten mussten mit Axi-Cel, Tisa-Cel, Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) oder CAR-T-Zellen im Allgemeinen behandelt worden sein. Um die Versorgungsrealität abzubilden, wurden nur Beobachtungsstudien berücksichtigt, unabhängig davon, ob sie retrospektiv oder prospektiv angelegt waren, nicht aber Fallberichte oder Fallstudien. Die Auswertungen mussten mindestens 10 Patienten umfassen und patientenrelevante Endpunkte erheben wie z. B. Ansprechergebnisse, Dauer des Ansprechens, Gesamtüberleben, PFS, ereignisfreies Überleben oder unerwünschte Ereignisse inkl. SUE, CRS, Neurotoxizität, neurologische Ereignisse oder Infektionen.

Die Auswahl erfolgte in zwei Schritten: 1) Titel- und Abstractscreening und 2) Volltextscreening. In jedem Schritt überprüften zwei Reviewer unabhängig voneinander, ob die Einschlusskriterien für die Auswertung erfüllt waren. Die Extraktion der Daten zu Studienmerkmalen, Interventionen, Patientencharakteristika und wichtigsten Ergebnissen in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit erfolgte ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern.

Zur Bewertung der Qualität der Auswertungen wurde die Newcastle-Ottawa-Skala (NOS) verwendet. Das Instrument bewertet die Qualität von Kohortenstudien anhand von drei Kriterien: Auswahl der Studiengruppen, Vergleichbarkeit der Studiengruppen und Erfassung der Ergebnisse. Aufgrund des Charakters von Beobachtungsstudien war zudem die Zuordnung der Studien (Study Mapping) unerlässlich, um sicherzustellen, dass die Populationen nicht doppelt gezählt und die Ergebnisse korrekt ausgewählt wurden. So können beispielsweise

mehrere Veröffentlichungen die Patientenpopulation an einer einzigen Einrichtung beschreiben, wobei sich die Zeiträume unterscheiden und dennoch überschneiden.

Nach Auswahl der Analysen wurde die Umsetzung einer Meta-Analyse geprüft. Da es sich um verschiedene Beobachtungsstudien handelt, besteht das Risiko, dass sich die Patienten in Bezug auf demografische, krankheitsbezogene oder andere Charakteristika unterscheiden. Darüber hinaus können sich auch die Studiencharakteristika selbst unterscheiden. Systematische Unterschiede bei bekannten und unbekanntem prognostischen Faktoren führen zu statistischer Heterogenität und eventuell zu Verzerrungen. Um die Angemessenheit der Durchführung einer Meta-Analyse zu beurteilen, wurden die Ausprägungen von Studien- und Patientencharakteristika, die die Ergebnisse beeinflussen könnten, geprüft. Zu den untersuchten Variablen gehörten: Operationalisierung der Endpunkte, demografische Merkmale, Histologie, frühere Therapielinien, Maße für den Schweregrad der Erkrankung.

4.3.2.5.1.2 Statistische Analysen

Das primäre Ziel der statistischen Analysen ist der Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Axi-Cel gegenüber Tisa-Cel. Als sekundäres Ziel werden die Ergebnisse der behandlungsspezifischen Endpunkte im RWE Kontext und dessen Vergleich mit den Ergebnissen der jeweiligen pivotalen klinischen Studie betrachtet.

Meta-Analysen

Die zu analysierenden Endpunkte wurden durch eine Machbarkeitsstudie ausgewählt. Die ausgewählten dichotomen Endpunkte sind die ORR, CR, Neurotoxizität (Gesamt und Grad 3 oder höher) und CRS (Gesamt und Grad 3 oder höher). Neurotoxizität umfasst hier ICANS und neurologische Ereignisse, da ICANS innerhalb des weiter gefassten Begriffs Neurotoxizität enthalten ist, und die Verwendung des weiter gefassten Begriffs dazu beiträgt, die Evidenzbasis zu erweitern, indem Auswertungen einbezogen werden, die einen weniger spezifischen Begriff als ICANS verwenden. Zudem hilft die Verwendung von Neurotoxizität für Vergleiche mit klinischen Studien, bei der Angleichung an die in den pivotalen Studien verwendeten Begriffe. Zusätzlich zu den dichotomen Ergebnissen wurden die Endpunkte OS und PFS für time-to-event Analysen ausgewählt.

Für die Meta-Analysen von OS und PFS wurden adjustierte HR mithilfe üblicher inverser Varianzmethoden in Log-HR (LHR) transformiert. Dafür wurden Modelle mit festen Effekten und wenn ausreichend viele Daten verfügbar waren, mit zufälligen Effekten anhand der DerSimonian-Laird-Methode verwendet. Zusätzlich wurden weitere Meta-Analysen durchgeführt, welche neben adjustierten HR auch nicht-adjustierte HR berücksichtigen und somit mehr Daten einschließen können. Hierbei wurde dieselbe Methodik angewendet wie für die Analysen mit ausschließlich adjustierten HR beschrieben. Falls in einer Analyse keine HR berichtet wurden, aber vergleichende Kaplan-Meier-Kurven vorlagen, wurden aus diesen die HR abgeleitet.

Zur Ableitung der HR wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven mittels des Guyot-Algorithmus Pseudo-IPD rekonstruiert. Das bedeutet, dass die durch die Digitalisierung erhaltenen Überlebensproportionen, Zeitpunkte und Anzahl der Risikopatienten eine Reihe von Ereignis- und Zeitwerten für die Anzahl der Patienten in der Auswertung generiert wurden. In Fällen, in denen die Anzahl der Patienten unter Risiko nicht berichtet wurde, wurde die Tierney-Methode verwendet, um die Anzahl der Patienten unter Risiko in festen Intervallen zu schätzen. Diese Schätzungen wurden anschließend in der Guyot Methode verwendet. Für die Ableitung der Pseudo-IPD wurden die Kaplan-Meier-Kurven für jede Auswertung neu erstellt, um eine Übereinstimmung mit dem Originalbild zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden diese rohen Kaplan-Meier-Kurven für jede Auswertung zusammen aufgetragen, um die Heterogenität zu bewerten. Zusätzlich wurde für jede Behandlung eine zusammenfassende Kaplan-Meier-Kurve als grafische Zusammenfassung generiert. Die IPD-Meta-Analysen wurden wiederum unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazards-Modells mit gemischten Effekten durchgeführt, wobei die Auswertung als zufälliger Intercept einbezogen wurde.

Für Meta-Analysen dichotomer Ergebnisse wurde die Logit-Transformation verwendet. Alle Meta-Analysen wurden mittels der Inversen-Varianz-Gewichtung durchgeführt. Sowohl Modelle mit fixen Effekten als auch mit zufälligen Effekten wurden, soweit möglich, modelliert. Zufällige Effekte wurden mit den DerSimonian-Laird-Methoden implementiert. Die Annahmen von Modellen mit zufälligen Effekten werden im Allgemeinen bevorzugt, da diese plausibler erscheinen als Modelle mit festen Effekten. Analog zu den Time-to-Event Analysen sollen für dichotome Endpunkte zunächst nur adjustierte Odds Ratios analysiert werden und anschließend auch nicht-adjustierte Odds Ratios in weiteren Analysen hinzugefügt werden. Die Heterogenität wurde anhand der geschätzten Varianz zwischen den Auswertungen (Tau) gemessen und mithilfe der I^2 -Statistik bewertet.

Studienselektion für primäre Analysen

Die Evidenzbasis enthielt mehrere große landesweite Kohorten oder Register, einschließlich des CIBMTR. CIBMTR ist ein Register, das Patientendaten von 79 US-Zentren erhält. Die Homogenität der Teilnehmer war innerhalb der US-Analysen ein Problem, da sich die CIBMTR-Registerdaten mit mehreren anderen Auswertungen überschneiden. Bei sich überschneidenden Analysen galten folgende Regeln: 1) Vergleichend vor nicht-vergleichend; 2) Adjustiert gegenüber unadjustiert; und 3) die größte Auswertung vor der kleinsten Auswertung. Die größte Auswertung wurde primär durch die größte Stichprobengröße definiert, konnte aber auch durch die Nachbeobachtungszeit definiert werden. Daher wurden die Daten, die von dem CIBMTR gemeldet wurden, in die Primäranalyse einbezogen und keine anderen US-Analysen.

Vergleich der RWE mit klinischen Studien

Für den Vergleich der RWE-Analysen mit den Ergebnissen der pivotalen klinischen Studien zu Axi-Cel (ZUMA-1) und Tisa-Cel (JULIET) wurden die beiden Behandlungen getrennt analysiert. Dementsprechend wurden hierfür inverse Varianzmethoden für Anteile und Mittelwerte angewendet und anschließend mit den berichteten Ergebnissen der klinischen Studien verglichen.

4.3.2.5.1.3 Resultierender Studienpool und Studienpopulation

Die systematische Literaturrecherche ergab 4.963 Treffer. Insgesamt wurden 188 relevante Publikationen zu 76 Patientenkohorten identifiziert. Für 46 Patientenkohorten werden Ergebnisse für die Anwendungen mit Axi-Cel oder Tisa-Cel berichtet und 14 Patientenkohorten können für eine vergleichende Evidenzsynthese herangezogen werden.

Die meisten hier dargestellten Analysen basieren jedoch auf den Ergebnissen weniger großer Studien, die im Rahmen des „Study Mapping“ identifiziert wurden. Die Analysen zum Ansprechen, die Time-to-Event-Analysen und die Analysen zur Sicherheit umfassen das CIBMTR (USA), DESCAR-T (Frankreich), GELTAMO/GETH (Spanien), GLA/DRST (Deutschland), SIE (Italien) und UK 10.

Die Zuordnung von sich überschneidenden multizentrischen Analysen hatte dabei mehrere Hierarchieebenen. Beispielsweise umfasst das CIBMTR 79 Zentren in den USA und stellt damit die größte Datenquelle dar. Einige dieser 79 Zentren waren jedoch an anderen kleineren multizentrischen Auswertungen beteiligt. Dazu gehörten u. a. das US Lymphoma CAR-T-Consortium, das CAR-T-Cell Consortium, US 7 oder US 5. Einige der Studienzentren des CAR-T-Cell-Konsortiums waren aber wiederherum auch Teil des US Lymphoma CAR-T-Consortium. Wenn Ergebnisse der jeweils größeren Auswertung vorlagen, wurden diese für die Analysen herangezogen. Daher wurden beispielsweise in den primären Analysen die CIBMTR-Ergebnisse verwendet, sofern sie verfügbar waren.

In Tabelle 4-109 ist eine Übersicht zu den Charakteristika der Studienpopulation aller identifizierten Auswertungen gegeben. Baseline-Charakteristika lagen nicht für alle Analysen vor, weshalb sich die Anzahl der Auswertungen für die einzelnen Merkmale unterscheidet.

Tabelle 4-109: Charakterisierung der Studienpopulationen – Auswertungen aus dem SLR

	Anzahl Analysen	Axi-Cel Mittelwert [95%-KI]	Tisa-Cel Mittelwert [95%-KI]
Männlich	5	63,80 [61,28; 66,24]	60,22 [57,58; 62,81]
Alter, Jahre	5	60,48 [58,61; 62,35]	63,25 [60,97; 65,53]
Anzahl vorangegangener Therapien, Median	4	2,95 [2,30; 3,59]	2,93 [2,29; 3,56]
Vorangegangene ASCT	5	24,94 [18,85; 32,20]	27,54 [19,61; 37,19]
Hoher LDH-Wert	4	47,23 [23,04; 72,79]	47,71 [23,27; 73,30]
DLBCL	5	78,53 [70,90; 84,60]	81,15 [73,08; 87,22]
GCB	3	53,16 [44,20; 61,91]	57,73 [47,06; 67,73]
PMBCL	3	8,22 [6,02; 11,14]	0,99 [0,32; 3,03]
TFL	3	17,51 [14,26; 21,32]	18,86 [15,53; 22,71]
HGBL	1	15,64 [13,79; 17,68]	12,90 [10,59; 15,63]
Double / triple hit	3	14,34 [12,76; 16,09]	13,09 [9,45; 17,87]
Stadium \geq III	3	77,93 [72,44; 82,59]	83,44 [78,52; 87,41]
IPI \geq 3	3	46,88 [41,91; 51,92]	39,65 [31,69; 48,20]
ECOG-PS \geq 2	5	8,57 [5,80; 12,49]	8,58 [5,32; 13,56]
Brückenchemotherapie	2	50,66 [42,76; 58,52]	52,14 [43,88; 60,29]
Brückentherapie	4	79,67 [72,88; 85,10]	83,10 [79,99; 85,81]
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GCB: Germinal Centre B-Cell Like; HGBL: High grade B-cell lymphoma; IPI: Internationaler Prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma); LDH: Laktat-Dehydrogenase; SLR: Systematischer Literaturreview; TFL: Transformiertes folliculäres Lymphom; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel			

4.3.2.5.1.4 Ergebnisse aus dem SLR und der Meta-Analyse

4.3.2.5.1.4.1 Objektive Ansprechrates (ORR)

Für die Meta-Analysen der ORR wurden fünf Auswertungen (CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK Registry) mit insgesamt 3.279 Patienten in der Analyse verwendet. Bis auf die DESCAR-T basierten alle Analysen auf nicht adjustierten OR.

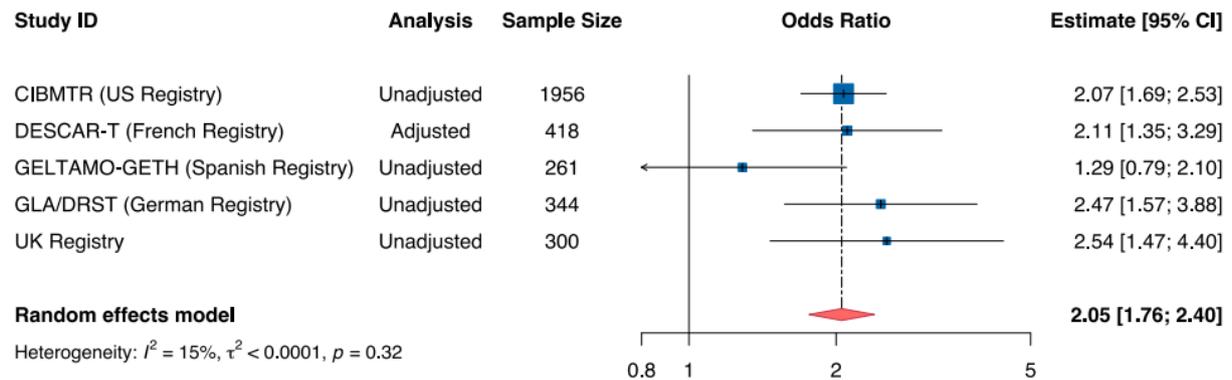


Abbildung 82: Meta-Analyse hinsichtlich adjustierter und nicht adjustierter OR für PFS basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST und UK Registry

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; GELTAMO-GETH: Grupo Español de Linfoma y Trasplante de Médula Ósea/Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular; GLA/DRST: German Lymphoma Alliance/Deutsches Register für Stammzelltransplantationen; ORR: Objektive Ansprechrates (Overall response rate); UK: United Kingdom

In Abbildung 82 wird die Meta-Analyse für die ORR basierend auf den adjustierten und nicht adjustierten OR der Auswertungen CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST und UK Registry dargestellt. Es zeigt sich für ORR ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (OR [95%-KI]: 2,05 [1,76; 2,40]).

4.3.2.5.1.4.2 Vollständiges Ansprechen (CR)

Für die Meta-Analysen des CR wurden fünf Auswertungen (CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK Registry) mit insgesamt 3.279 Patienten in der Analyse verwendet. Bis auf die DESCAR-T basierten alle Analysen auf nicht adjustierten OR.

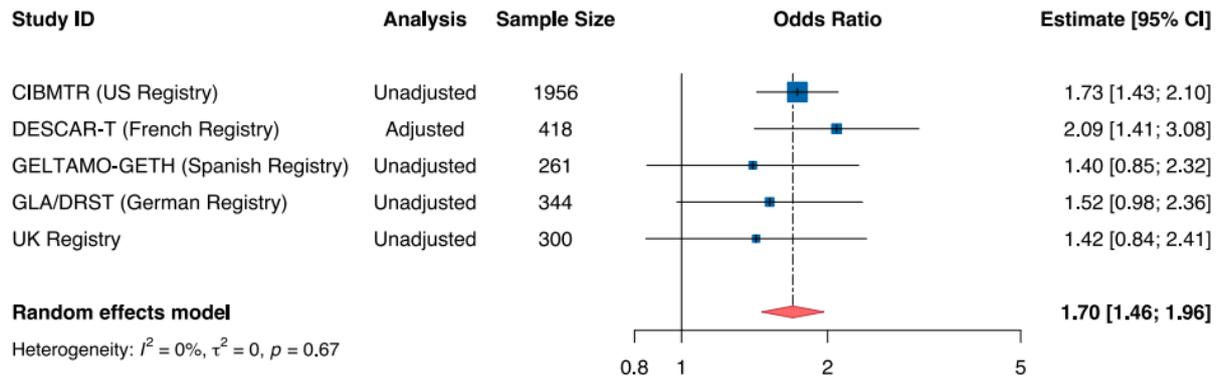


Abbildung 83: Meta-Analyse hinsichtlich adjustierter und nicht adjustierter OR für CR basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST und UK Registry

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; GELTAMO-GETH: Grupo Español de Linfoma y Trasplante de Médula Ósea/Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular; GLA/DRST: German Lymphoma Alliance/Deutsches Register für Stammzelltransplantationen; ORR: Objektive Ansprechrte (Overall response rate); UK: United Kingdom

In Abbildung 83 wird die Meta-Analyse für das CR basierend auf den adjustierten und nicht adjustierten OR der Auswertungen CAR-T-Cell, DESCAR-T, GELTAMO-GETH GLA/DRST und UK Registry dargestellt. Es zeigt sich für CR ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (OR [95%-KI]: 1,70 [1,46; 1,96]).

4.3.2.5.1.4.3 Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für die Meta-Analysen für das OS wurden drei Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH) mit insgesamt 1.173 Patienten in der Analyse mit ausschließlich adjustierten HR verwendet. In der Analyse mit sowohl adjustierten als auch nicht adjustierten HR wurden fünf Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK Registry) mit insgesamt 1.829 Patienten eingeschlossen.

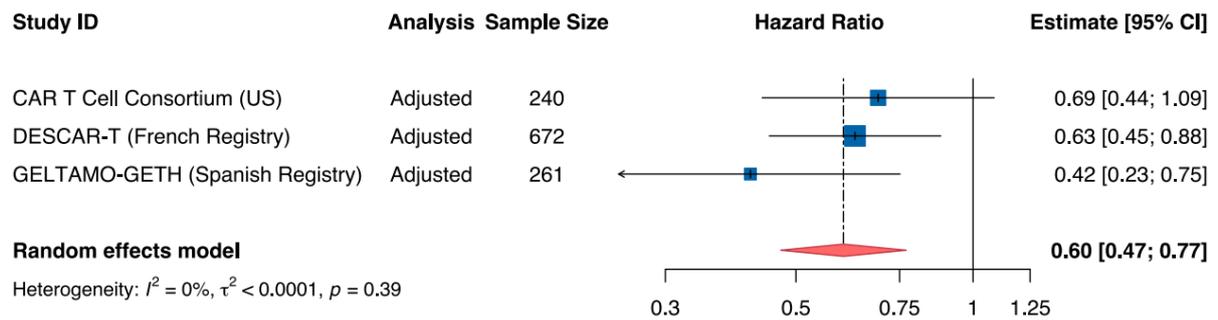


Abbildung 84: Meta-Analyse hinsichtlich adjustierter HR für OS basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CAR T Cell Consortium, DESCAR-T und GELTAMO-GETH

CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CI: Confidence Interval; DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; GELTAMO-GETH: Grupo Español de Linfoma y Trasplante de Médula Ósea/Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular; HR: Hazard Ratio; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); UK: United Kingdom

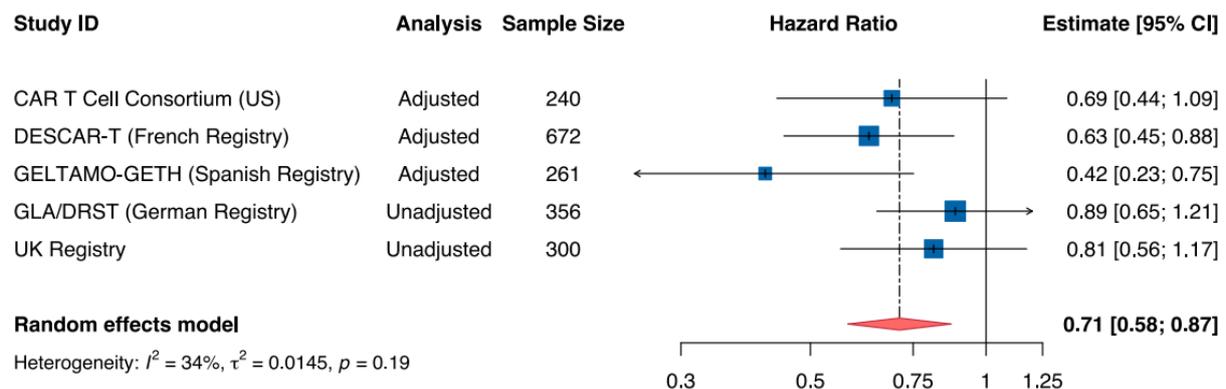


Abbildung 85: Meta-Analyse hinsichtlich adjustierter und nicht adjustierter HR für OS basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CAR T Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST und UK Registry

CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CI: Confidence Interval; DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; GELTAMO-GETH: Grupo Español de Linfoma y Trasplante de Médula Ósea/Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular; GLA/DRST: German Lymphoma Alliance/Deutsches Register für Stammzelltransplantationen; HR: Hazard Ratio; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); UK: United Kingdom

In Abbildung 84 wird die Meta-Analyse für das OS basierend auf den adjustierten HR der Auswertungen CAR T Cell Consortium, DESCAR-T und GELTAMO-GETH dargestellt. Es zeigt sich für OS ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (HR [95%-KI]: 0,60 [0,47; 0,77]).

In Abbildung 85 wird die Meta-Analyse für das OS basierend auf den adjustierten und nicht adjustierten HR der Auswertungen CAR T Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST und UK Registry dargestellt. Es zeigt sich für OS ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (HR [95%-KI]: 0,71 [0,58; 0,87]).

Für die Meta-Analysen für das PFS wurden vier Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST) mit insgesamt 1.529 Patienten in der Analyse mit ausschließlich adjustierten HR verwendet. In der Analyse mit sowohl adjustierten als auch nicht adjustierten HR wurden fünf Studien (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK Registry) mit insgesamt 1.829 Patienten eingeschlossen.

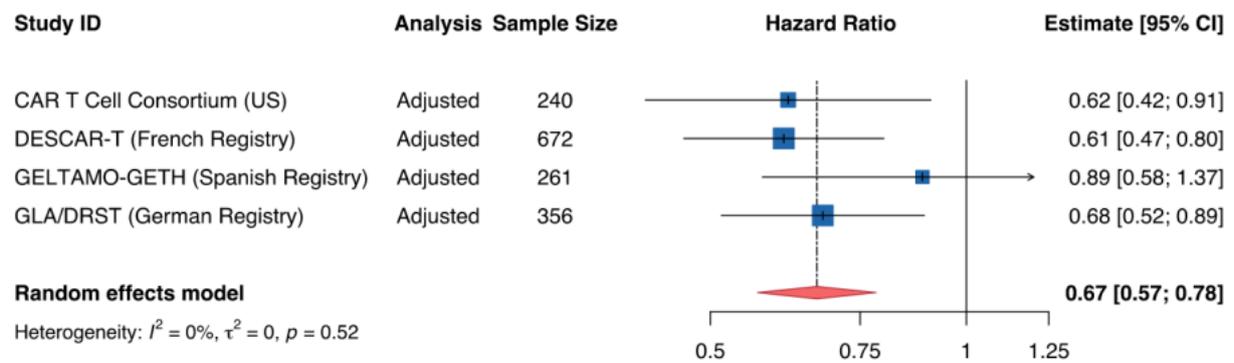


Abbildung 86: Meta-Analyse hinsichtlich adjustierter HR für PFS basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH und GLA/DRST

CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CI: Confidence Interval; DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; GELTAMO-GETH: Grupo Español de Linfoma y Trasplante de Médula Ósea/Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular; GLA/DRST: German Lymphoma Alliance/Deutsches Register für Stammzelltransplantationen; HR: Hazard Ratio; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival); UK: United Kingdom

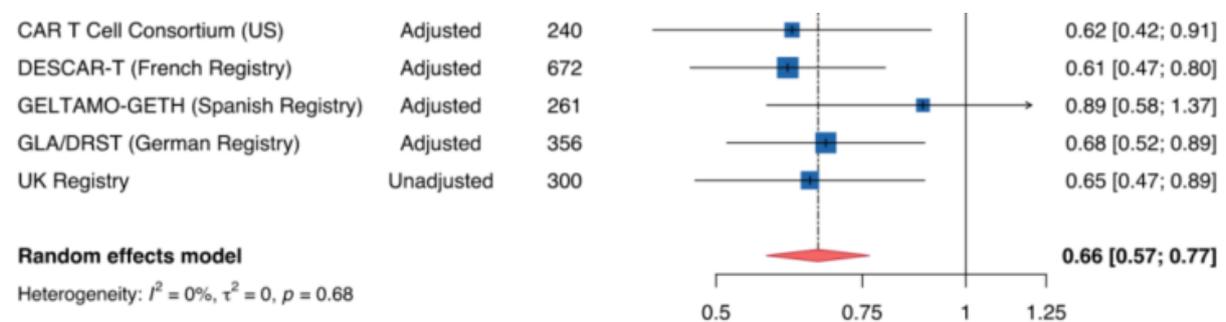


Abbildung 87: Meta-Analyse hinsichtlich adjustierter und nicht adjustierter HR für PFS basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST und UK Registry

CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; GELTAMO-GETH: Grupo Español de Linfoma y Trasplante de Médula Ósea/Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular; GLA/DRST: German Lymphoma Alliance/Deutsches Register für Stammzelltransplantationen; HR: Hazard Ratio; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival); UK: United Kingdom

In Abbildung 86 wird die Meta-Analyse für das PFS basierend auf den adjustierten HR der Auswertungen CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH und GLA/DRST dargestellt. Es zeigt sich für PFS ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (HR [95%-KI]: 0,67 [0,57; 0,78]).

In Abbildung 87 wird die Meta-Analyse für das PFS basierend auf den adjustierten und nicht adjustierten HR der Auswertungen CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST und UK Registry dargestellt. Es zeigt sich für PFS ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (HR [95%-KI]: 0,66 [0,57; 0,77]).

4.3.2.5.1.4.4 Neurotoxizität

Für die Meta-Analysen der Neurotoxizitäten (alle Grade) wurden vier Auswertungen (CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST) mit insgesamt 3.003 Patienten in der Analyse verwendet.

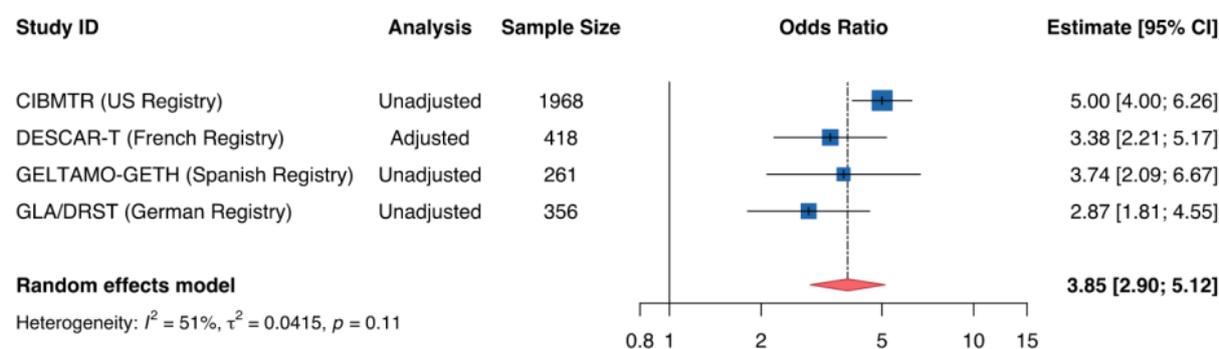


Abbildung 88: Meta-Analyse hinsichtlich OR für Neurotoxizität (alle Grade) basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH und GLA/DRST

CI: Confidence Interval; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; GELTAMO-GETH: Grupo Español de Linfoma y Trasplante de Médula Ósea/Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular; GLA/DRST: German Lymphoma Alliance/Deutsches Register für Stammzelltransplantationen; OR: Objektives Ansprechen/Dauer des Ansprechens (Objective Response/Ongoing Response)

In Abbildung 88 wird die Meta-Analyse für Neurotoxizität (alle Grade) basierend auf den OR der Auswertungen CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH und GLA/DRST dargestellt. Es zeigt sich für Neurotoxizität (alle Grade) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (HR [95%-KI]: 3,85 [2,90; 5,12]).

Für die Meta-Analysen für Neurotoxizität Grad ≥ 3 wurden fünf Auswertungen (CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK Registry) mit insgesamt 3.344 Patienten in der Analyse verwendet.

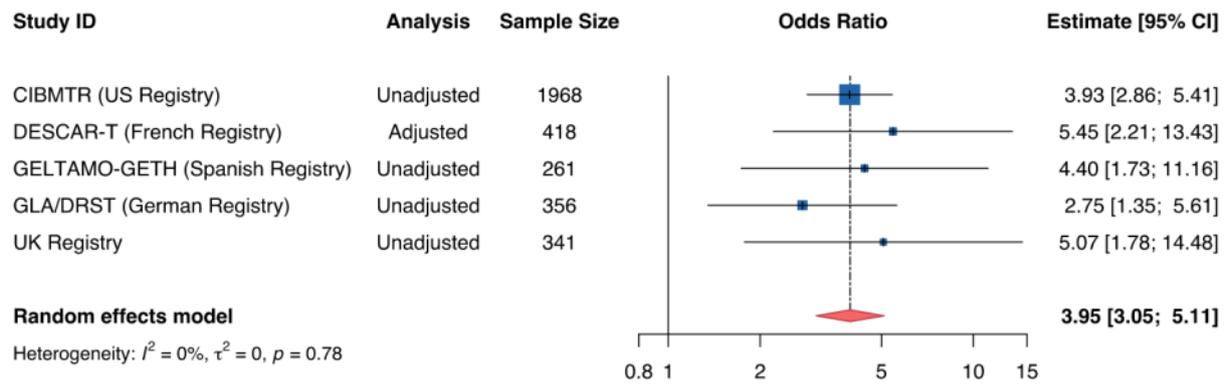


Abbildung 89: Meta-Analyse hinsichtlich OR für Neurotoxizität Grad ≥ 3 basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST und UK Registry

CI: Confidence Interval; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; GELTAMO-GETH: Grupo Español de Linfoma y Trasplante de Médula Ósea/Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular; GLA/DRST: German Lymphoma Alliance/Deutsches Register für Stammzelltransplantationen; OR: Objektives Ansprechen/Dauer des Ansprechens (Objective Response/Ongoing Response); UK: United Kingdom

In Abbildung 89 wird die Meta-Analyse für Neurotoxizität Grad ≥ 3 basierend auf den OR der Auswertungen CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST und UK Registry dargestellt. Es zeigt sich für Neurotoxizität Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (HR [95%-KI]: 3,95 [3,05; 5,11]).

4.3.2.5.1.4.5 CRS

Für die Meta-Analysen für CRS (alle Grade) wurden vier Auswertungen (CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST) mit insgesamt 3.003 Patienten in der Analyse verwendet.

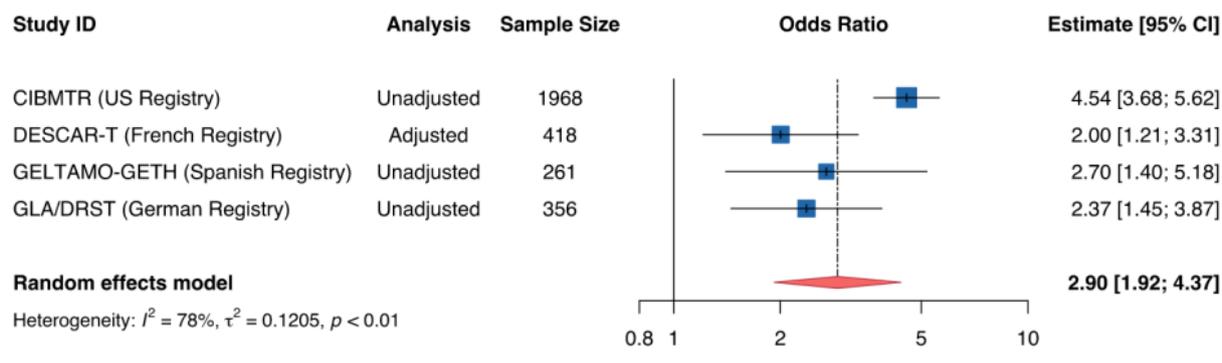


Abbildung 90: Meta-Analyse hinsichtlich OR für CRS (alle Grade) basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH und GLA/DRST

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; GELTAMO-GETH: Grupo Español de Linfoma y Trasplante de Médula Ósea/Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular; GLA/DRST: German Lymphoma Alliance/Deutsches Register für Stammzelltransplantationen; OR: Objektives Ansprechen/Dauer des Ansprechens (Objective Response/Ongoing Response)

In Abbildung 90 wird die Meta-Analyse für das CRS (alle Grade) basierend auf den OR der Auswertungen CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH und GLA/DRST dargestellt. Es zeigt sich für CRS (alle Grade) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (HR [95%-KI]: 2,90 [1,92; 4,37]). Zu beachten ist hierbei, dass das vorliegende Modell ein erhöhtes Heterogenitätsniveau aufwies (I^2 : 78%).

Für die Meta-Analysen für CRS Grad ≥ 3 wurden fünf Auswertungen (CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK Registry) mit insgesamt 3.344 Patienten in der Analyse verwendet.

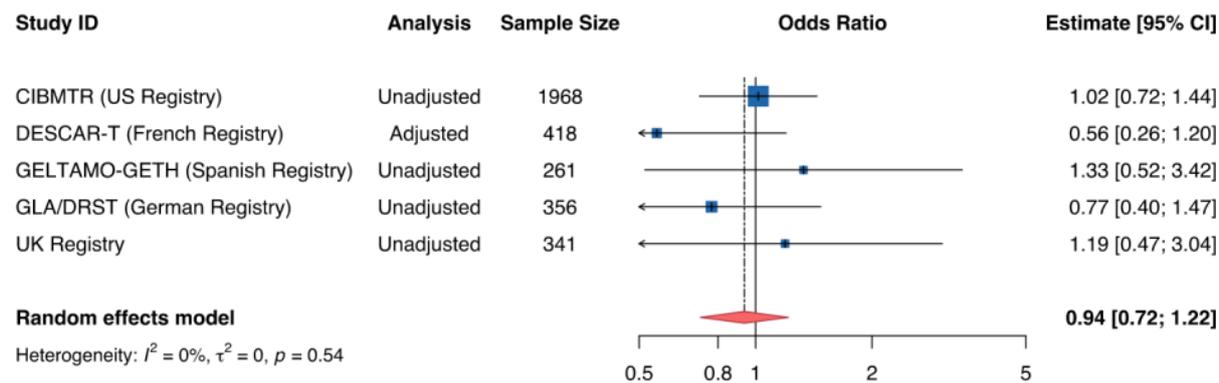


Abbildung 91: Meta-Analyse hinsichtlich OR für CRS Grad ≥ 3 basierend auf den Patientenkohorten der Auswertungen CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST und UK Registry

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; GELTAMO-GETH: Grupo Español de Linfoma y Trasplante de Médula Ósea/Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular; GLA/DRST: German Lymphoma Alliance/Deutsches Register für Stammzelltransplantationen; OR: Objektives Ansprechen/Dauer des Ansprechens (Objective Response/Ongoing Response); UK: United Kingdom

In Abbildung 91 wird die Meta-Analyse für CRS Grad ≥ 3 basierend auf den OR der Auswertungen CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH und GLA/DRST dargestellt. Es zeigt sich für CRS Grad ≥ 3 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Axi-Cel und Tisa-Cel (HR [95%-KI]: 0,94 [0,72; 1,22]).

4.3.2.5.1.4.6 Gegenüberstellung der RWD-Analyse mit den Ergebnissen der klinischen Studien

Tabelle 4-110: Gegenüberstellung der RWD-Analyse mit den Ergebnissen der klinischen Studien ZUMA-1 und JULIET

Endpunkt	Axi-Cel		Tisa-Cel	
	RWD [95%-KI]	ZUMA-1 ^a	RWD	JULIET
Objektives Ansprechen	73% [68; 78]	83%	58% [53; 62]	53%
Vollständiges Ansprechen	51% [45; 57]	58%	39% [35; 44]	39%
Medianes Gesamtüberleben	19,5 Monate [16,9; 25,8]	25,8 Monate	11,7 Monate [10,2; 13,0]	11,1 Monate
Medianes progressionsfreies Überleben	7,3 Monate [6,1; 9,3]	5,9 Monate	3,3 Monate [3,3; 3,8]	2,9 Monate
Neurotoxizität Gesamt	43% [33; 52]	64%	20% [18; 23]	21%
Neurotoxizität Grad 3 oder höher	19% [14; 24]	28%	6% [4; 8]	12%
CRS Gesamt	82% [73; 88]	93%	72% [59; 81]	57%
CRS Grad 3 oder höher	8% [7; 10]	11%	8% [6; 11]	17%

a: Cut-off-Datum: 11. August 2021
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); RWD: Real World Data; Tisa-Cell: Tisagenlecleucel

Im Vergleich zur Studie ZUMA-1 zeigt sich in der RWD-Analyse hinsichtlich Axi-Cel eine etwas niedrigere Gesamtansprechrates (73% im Vergleich zu 83%). Bezüglich Tisa-Cel zeigt sich hier zwischen der RWD-Analyse und der Studie JULIET ein geringer Unterschied von 58% zu 53%. Das vollständige Ansprechen liegt für die Axi-Cel-RWD-Analyse mit 51% etwas niedriger im Vergleich zur Studie ZUMA-1 mit 58%. Hinsichtlich Tisa-Cel zeigt sich hier zwischen der RWD-Analyse und der Studie JULIET kein Unterschied, da beide Studien einen Wert von 39% aufweisen. Bezüglich des OS und des PFS sind die Mediane der Axi-Cel-RWD-Analyse deutlich bzw. leicht höher als die Mediane der Studie ZUMA-1 (19,5 Monate vs. 25,8 Monate bzw. 7,3 Monate vs. 5,9 Monate). Bei Tisa-Cel liegen die Mediane der RWD-Analyse und die Mediane der Studie JULIET sowohl für OS als auch für PFS näher zusammen (11,7 Monate vs. 11,1 Monate bzw. 3,3 Monate vs. 2,9 Monate).

Die Wahrscheinlichkeit für eine Neurotoxizität jeden Grades ist mit 43% in den RWD-Analysen für Axi-Cel etwas niedriger als in der Studie ZUMA-1, in der bei 64% der Patienten eine Neurotoxizität auftrat. Auch die Wahrscheinlichkeit einer Neurotoxizität Grad 3 oder höher ist in der Axi-Cel-RWD-Analyse mit 19% etwas niedriger als der in der Studie ZUMA-1 beobachtete Anteil von 28%. Die RWD-Analyse bezüglich Tisa-Cel weist nahezu gleich viele Patienten mit einer Neurotoxizität jeglichen Grades wie die Studie JULIET auf. Bei den Neurotoxizitäten Grad 3 oder höher lag der Anteil Patienten mit Ereignis mit 6% in der RWD-Analyse für Tisa-Cel ebenfalls unter dem Wert von 12% der Studie JULIET. Eine ähnliche Tendenz zeigt sich auch für die Wahrscheinlichkeiten des Auftretens von CRS. Hier liegt der Anteil an CRS jeglichen Grades in den Axi-Cel-RWD-Analysen bei 82% und bei der Studie ZUMA-1 bei 93%. Demgegenüber liegt der Anteil in den RWD-Analysen für Tisa-Cel bei 72% und bei der Studie JULIET bei 57%. Hinsichtlich des Anteils eines CRS Grad 3 oder höher liegen die Ergebnisse aus den RWD-Analysen mit jeweils 8% für Axi-Cel und Tisa-Cel in beiden Fällen unter den Werten der jeweiligen Studien (ZUMA-1 mit 11% und JULIET mit 17%).

4.3.2.5.2 EBMT-Register

Im Rahmen der europäischen Zulassung von Axi-Cel wurde eine PASS der Grundlage eines Registers zur Bewertung des Sicherheitsprofils initiiert [54].

Das Ziel dieser Registerstudie (EUPAS 32539) ist die Erfassung von Langzeitdaten, um die Sicherheit, insbesondere die Häufigkeit und den Schweregrad von UE, einschließlich der langfristigen Sicherheit, des Risikos sekundären Malignitäten sowie die bekannten und potenziellen Risiken bei der Anwendung von Axi-Cel bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL, bewerten zu können. Die Datenerhebung der Studie EUPAS 32539 erfolgt im Rahmen des Registers der Europäischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmarkstransplantation (EBMT-Register) und erfasst systematisch Informationen zum Zeitpunkt der Axi-Cel-Infusion und während einer 15-jährigen Nachbeobachtungszeit.

Zum Zeitpunkt des aktuellen Statusreports (Datenschnitt: 1. März 2023) waren 979 Patienten, die eine Infusion mit Axi-Cel erhalten hatten, im Register eingeschlossen. Für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse liegen Daten für 773 Patienten vor, für die auf dem Follow-up-Formular an Tag 100 entsprechende Informationen angegeben und die in die Analyse einbezogen wurden [55].

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen sind konsistent mit dem in der Studie ZUMA-1 beobachteten Sicherheitsprofil. Bei 87,1% der Patienten ohne fehlende Werte trat ein CRS auf. Die meisten dieser Ereignisse waren von Grad 1 (46,5%) oder Grad 2 (45,2%). Bei 7,7% der Patienten mit CRS trat ein Ereignis Grad 3 auf. Jeweils zwei Patienten erlitten ein CRS-Ereignis Grad 4 oder Grad 5. Neurotoxizitäten wurden bei 43,9% der Patienten beobachtet. Über die Hälfte dieser Ereignisse waren von Grad 1 oder 2 (61,2%). Bei 27,7% der Patienten mit Neurotoxizität trat ein Ereignis Grad 3 auf. Bei 10,4% der Patienten wurde ein

Ereignis Grad 4 und bei zwei Patienten ein Ereignis Grad 5 beobachtet. Schwere Infektionen wurden bei 42,6% der Patienten beobachtet.

Demnach sind die potenziellen Risiken nach einer Behandlung mit Axi-Cel wie CRS, Neurotoxizitäten und Infektionen in der Versorgungspraxis im Vergleich zur Studie ZUMA-1 etwas seltener zu beobachten, aber in einer vergleichbaren Häufigkeit.

Hinsichtlich der Wirksamkeit sind die Ergebnisse des EBMT-Registers mit den Ergebnissen der Studie ZUMA-1 ebenfalls vergleichbar. In der Bewertung nach 100 Tagen wurde für 366 von 729 Patienten (50,2%) ein vollständiges Ansprechen dokumentiert, für 181 Patienten (24,8%) ein teilweises Ansprechen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Neubewertung von Axi-Cel werden die Zulassungsstudie ZUMA-1 (pivotale, prospektive, offene, multizentrische, einarmige Phase II-Studie) sowie die Ergebnisse einer vergleichenden Analyse des Register DESCAR-T herangezogen. Als unterstützende Evidenz werden die Ergebnisse eines SLR und einer darauf basierenden Meta-Analyse zu Daten aus der Versorgungspraxis (RWD-Analyse) und die europäische PASS-Registerstudie (EBMT-Register) dargestellt.

Der Vergleich zwischen Axi-Cel und Tisa-Cel basierend auf dem Register DESCAR-T wird anhand Propensity-Score-Matching durchgeführt. Die betrachteten Patientenpopulationen sind sowohl vor als vor allem auch nach dem Matching hinreichend ähnlich. In dem Register wurden Daten zum Gesamtüberleben und zum Ansprechen, sowie zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse erhoben, weshalb für die vergleichende Analyse der beiden Behandlungsarme Ergebnisse aus den patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit herangezogen werden können. Diese Auswertung stellt aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers die bestverfügbare Evidenz zur Beschreibung des Zusatznutzens gegenüber der zVT dar, aus der sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ableiten lassen.

Mit dem aktuellen Datenschnitt der Studie ZUMA-1 liegen zudem die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nach 60 Monaten vor, wodurch valide Aussagen zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel getroffen werden können, insbesondere vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustands der untersuchten Patientenpopulation.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Bei der Beschreibung des Zusatznutzens für Axi-Cel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Reihe von Aspekten zur berücksichtigen, die auf die Besonderheit des hier vorliegenden Therapieansatzes, der in der einmaligen Anwendung des Arzneimittels mit kurativer Intention besteht, die bereits 2018 erfolgte Zulassung als Orphan Drug, sowie einem seitdem stark veränderten Versorgungskontext zurückzuführen sind.

Mit dem Überschreiten der Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro innerhalb von 12 Kalendermonaten ist der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V verpflichtet, Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfo und insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA festgelegten zVT, zu übermitteln und auf dieser Basis den Zusatznutzen gegenüber der zVT nachzuweisen. Als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA im Beratungsgespräch am 10. März 2023 (Vorgangsnummer 2022-B-341) eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes festgelegt [1]. Neben den Therapien mit kurativer Intention (CAR-T-

Zelltherapien und Stammzelltransplantation) werden auch Therapien und Therapieregime mit palliativer Therapieintention als mögliche Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie benannt. Da die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patienten mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten eine Therapiestrategie in primär kurativer oder in primär palliativer Intention beschreibt [3], sind in der vorliegenden Therapiesituation entsprechend die weiteren kurativen Therapien als zVT zu betrachten. Das Vorliegen einer kurativen Therapiesituation bzw. die Indikationsstellung für die Behandlung mit CAR-T-Zellen wird entsprechend der Richtlinie zur Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL) im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz sichergestellt [4]. Um das Ausmaß des Zusatznutzens von Axi-Cel gegenüber der zVT zu bewerten, sollten laut der Verfo des G-BA vorrangig direkt vergleichende randomisierte Studien herangezogen werden [5].

Da die Zulassung von Axi-Cel als Orphan Drug jedoch bereits 2018 auf Basis der einarmigen Studie ZUMA-1 und der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1 (historische Kontrolle: retrospektive, internationale Multi-Kohorten-Studie) erfolgte, liegen keine direkt vergleichenden randomisierten Studien gegenüber der aktuellen zVT vor. Die Ergebnisse der Studie ZUMA-1 sowie der historische Vergleich dieser beiden Studien stellten zum damaligen Zeitpunkt und auch für die beiden bisherigen Nutzenbewertungen von Axi-Cel die bestverfügbare Evidenz dar, die auch für den Nachweis des Zusatznutzens im Rahmen der initialen Nutzenbewertung von Axi-Cel sowie der Neubewertung nach Fristablauf 2022 herangezogen wurde. In der Studie SCHOLAR-1 wird die zVT aufgrund des stark veränderten Versorgungskontextes jedoch nicht mehr adäquat abgebildet. Für die Beschreibung des Zusatznutzens wird daher neben der Studie ZUMA-1 auch eine Auswertung des DESCAR-T-Registers (in Frankreich verpflichtendes und unabhängiges CAR-T-Register) herangezogen, die eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT Tisa-Cel ermöglicht. Ein Vergleich zwischen Axi-Cel und Tisa-Cel auf Basis der jeweiligen Zulassungsstudien ist aufgrund des stark unterschiedlichen Studiendesigns nicht möglich. Als unterstützende Evidenz werden darüber hinaus weitere Ergebnisse aus der Versorgungsrealität (Real World Data, RWD) dargestellt.

Ergebnisse aus der Zulassungsstudie ZUMA-1

Bezüglich der Wirksamkeit von Axi-Cel bestätigen die bereits mit der Wiedereinreichung des Dossiers vorgelegten Daten zum 60-Monate-Follow-up der Studie ZUMA-1 (Datenschnitt vom 11. August 2021) die langfristigen Effekte und ermöglichen die Beurteilung hinsichtlich einer potenziellen Heilung der Patienten. Die Überlebensrate in der Studie ZUMA-1 lag nach 60 Monaten bei 42,6%. Somit war fast die Hälfte der Patienten auch 5 Jahre nach der Behandlung mit Axi-Cel noch am Leben (42,6% [32,8; 51,9]). Bei einem großen Teil der Patienten kann somit von einer Heilung ausgegangen werden. Von den 101 behandelten Patienten hatten 31 Patienten (31%) ein anhaltendes objektives Ansprechen und 30 Patienten (30%) hatten ein anhaltendes CR. Die mediane Dauer des CR betrug 62,2 Monate [56].

Zu den charakteristischen Nebenwirkungen gehören insbesondere das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) sowie neurologische Ereignisse. Bei 10,9% der Patienten (11 Patienten) trat in der Studie ZUMA-1 ein CRS-Ereignis mit einem Schweregrad von CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Alle mit dem CRS verbundenen Ereignisse klangen ab, mit Ausnahme von zwei UE von CTCAE-Grad 5. In der Regel sind die CRS-Ereignisse somit reversibel, was sich auch unter Bezugnahme auf die Ergebnisse der Studie ZUMA-7, zur Anwendung von Axi-Cel in der Zweitlinie, bestätigt. Bei 30,7% der Patienten (31 Patienten) trat ein neurologisches Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Alle neurologischen Ereignisse in der Studie ZUMA-1 waren reversibel, mit Ausnahme einer anhaltenden Gedächtnisstörung von CTCAE-Grad 1. Die 2 Zytopenien vom CTCAE-Grad 3 (Anämie und Neutropenie), die beim 24-Monate-Follow-up berichtet wurden, waren ebenfalls reversibel [56]. Bislang wurden in der Studie ZUMA-1 keine sekundären Malignome im Zusammenhang mit Axi-Cel gemeldet. Aus den Daten zum 60-Monate-Follow-up ergeben sich somit keine neuen Sicherheitssignale und nach dem 24-Monate-Follow-up wurden keine neuen schwerwiegenden UE im Zusammenhang mit Axi-Cel gemeldet.

Durch die Anforderungen der qualitätsgesicherten Anwendung kann gewährleistet werden, dass Axi-Cel nur in Kliniken angewendet wird, die für ein entsprechendes Monitoring und Nebenwirkungsmanagement ausgerüstet sind. Die Fachinformation von Axi-Cel enthält zudem relevante Informationen über die Einstufung der häufig auftretenden Ereignisse und einen Behandlungsleitfaden [57]. Seit Beginn der Studie ZUMA-1 wurden wesentliche Fortschritte beim Management der unerwünschten Ereignisse erzielt.

Ergebnisse aus den vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T

Daten aus der Versorgungspraxis, die seit der Zulassung von Axi-Cel im Jahr 2018 in großem Umfang erhoben werden, bestätigen die Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Axi-Cel. Belastbare vergleichende Evidenz zur Bewertung der Wirksamkeit der CAR-T-Zell-Therapien in der Versorgungsrealität wird durch das in Frankreich verpflichtende und unabhängige CAR-T-Register DESCAR-T generiert. Die im vorliegenden Dossier dargestellte Auswertung untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel bei Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapielinien auf Basis eines IPD basierten Propensity Score Matchings. Die Ergebnisse der Analyse umfassen insgesamt 418 Patienten (Axi-Cel n=209; Tisa-Cel n=209).

In der primären Analyse des Gesamtüberlebens verstarben bis zum vorliegenden Datenschnitt 28,2% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 37,8% der Patienten im Tisa-Cel-Arm (die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 11,7 Monate). Das mediane Gesamtüberleben wurde im Axi-Cel-Arm nicht erreicht, im Tisa-Cel-Arm betrug es 11,2 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; p=0,0072). Das Risiko zu versterben war damit unter der Behandlung mit Axi-Cel um 37% geringer als im Vergleich zu Tisa-Cel. Für das PFS zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 0,61 [0,46; 0,79];

$p=0,0003$). Das Risiko eines PFS-Ereignisses war unter der Behandlung mit Axi-Cel um 39% geringer als mit Tisa-Cel. Ein vollständiges Ansprechen hatten 60,3% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 42,1% der Patienten im Tisa-Cel-Arm. Auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel ($p<0,001$).

Bei den charakteristischen Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapien CRS sowie neurologische Ereignisse zeigen sich in der vergleichenden Analyse des DESCAR-T-Registers Nachteile zuungunsten von Axi-Cel. CRS der Grade 1-2 traten bei 169 Patienten (80,9%) im Axi-Cel-Arm und 139 Patienten (66,5%) im Tisa-Cel-Arm auf ($p<0,001$). Für CRS Grad ≥ 3 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (11 Patienten (5,3%) im Axi-Cel-Arm vs. 19 Patienten (9,1%) im Tisa-Cel-Arm). Bei ICANS der Grade 1-2 (34,9% im Axi-Cel-Arm vs. 19,1% im Tisa-Cel-Arm) sowie ICANS Grad ≥ 3 (13,9% im Axi-Cel-Arm vs. 2,9% im Tisa-Cel-Arm) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel (jeweils $p<0,001$). Bei den UE Zytopenien, Neutropenien, Anämien und Thrombozytopenien zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Axi-Cel.

Ergebnisse aus dem SLR und der Meta-Analyse

Bei Betrachtung weiterer Analysen aus der Versorgungspraxis zeigen sich vergleichbare Ergebnisse. Die im vorliegenden Dossier dargestellte Meta-Analyse auf Basis eines SLR umfasst für die Analyse zum Gesamtüberleben in der primären Analyse mit adjustierten HR drei Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH) mit insgesamt 1.173 Patienten und in der Analyse mit sowohl adjustierten als auch nicht adjustierten HR fünf Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK-Registry) mit insgesamt 1.829 Patienten. In beiden Analysen zeigt sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (HR [95%-KI]: 0,60 [0,47;0,77] bzw. HR [95%-KI]: 0,71 [0,58;0,87]).

Für die Meta-Analysen des CR wurden fünf Auswertungen (CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK-Registry) mit insgesamt 3.279 Patienten in der Analyse verwendet. Bis auf die DESCAR-T basierten alle Analysen auf nicht adjustierten OR. Es zeigt sich für CR ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (OR [95%-KI]: 1,70 [1,46;1,96]).

Für die Meta-Analysen der Neurotoxizitäten (alle Grade) mit insgesamt 3.003 Patienten und die Meta-Analysen für Neurotoxizität Grad ≥ 3 zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (HR [95%-KI]: 3,85 [2,90;5,12] bzw. (HR [95%-KI]: 3,95 [3,05;5,11]). Für die Meta-Analysen für CRS (alle Grade) mit insgesamt 3.003 Patienten zeigt ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (HR [95%-KI]: 2,90 [1,92;4,37]). Zu beachten ist hierbei, dass das vorliegende Modell ein erhöhtes Heterogenitätsniveau aufwies ($I^2: 78\%$). Für die Meta-Analysen für CRS Grad ≥ 3 mit insgesamt

3.344 Patienten zeigt sich für CRS Grad ≥ 3 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Axi-Cel und Tisa-Cel (HR [95%-KI]: 0,94 [0,72;1,22]).

Die im vorliegenden Dossier dargestellte Meta-Analyse auf Basis eines SLR mit Daten für über 3.000 Patienten deuten zudem auf ein verbessertes Management der UE hin. Demnach stellen CRS und neurologische Ereignisse in der Versorgungspraxis ebenfalls potenzielle Risiken in der Anwendung von Axi-Cel dar, insbesondere das Auftreten dieser Ereignisse in schwereren Graden (Grad 3 oder höher) wird jedoch seltener beobachtet als in der Zulassungsstudie ZUMA-1.

Enthalten in der Meta-Analyse auf Basis des SLR ist auch eine Auswertung des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) und der German Lymphoma Alliance (GLA), die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von CAR-T-Zellen explizit für den deutschen Versorgungskontext beinhaltet [58]. Die Publikation von Bethge et al. (2022) berichtet die Ergebnisse für insgesamt 356 Patienten, die mit Axi-Cel (173 Patienten) oder Tisa-Cel (183 Patienten) an 21 deutschen Zentren zwischen November 2018 und April 2021 behandelt wurden. Für Axi-Cel bestätigte sich dabei das in der Studie ZUMA-1 beobachtete Sicherheitsprofil. Bei 81% der Patienten trat ein CRS auf. Ein CRS Grad ≥ 3 wurde bei 10% der Patienten beobachtet. Neurologische Ereignisse (ICANS) wurden für 44% der Patienten berichtet. ICANS vom Grad ≥ 3 traten bei 16% der Patienten auf [58]. Die Ergebnisse der Auswertung deuten ebenfalls auf unterschiedliche Sicherheits-/Wirksamkeitsprofile der beiden CAR-T-Zelltherapien hin.

Zusammenfassung der Beschreibung des Zusatznutzens

Die Ergebnisse der Studie ZUMA-1 mit einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren stellen die Daten mit dem längsten Follow-Up für ein langfristiges Überleben der Patienten dar. Fast die Hälfte der Patienten war auch 5 Jahre nach der Behandlung mit Axi-Cel noch am Leben (42,6% [32,8; 51,9]). Bei einem großen Teil der Patienten kann somit von einer Heilung ausgegangen werden. Von den 101 behandelten Patienten hatten 31 Patienten (31%) ein anhaltendes objektives Ansprechen und 30 Patienten (30%) hatten ein anhaltendes CR. Die mediane Dauer des CR betrug 62,2 Monate [56]. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben stellen insbesondere im Vergleich zur Prognose für diese Patientenpopulation vor der Verfügbarkeit der CAR-T-Zellen, in der das mediane Gesamtüberleben bei weniger als 6 Monaten lag, eine dramatische Verbesserung für die Patienten dar.

Umfangreiche Daten aus der Versorgungspraxis bestätigen die in der Studie ZUMA-1 beobachteten Effekte. Eine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel im Vergleich zur zVT; die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers die kurativen Therapieoptionen mit CAR-T-Zelltherapien oder Stammzelltransplantationen umfasst, ermöglichen indes die Ergebnisse aus dem in Frankreich verpflichtenden und unabhängigen DESCAR-T-Register. Da die Anwendung von CAR-T-Zellen in Frankreich an den Einschluss in das Register gebunden ist, sind mögliche Verzerrungen aufgrund der Selektion der Patienten minimiert. In der vergleichenden Analyse des DESCAR-T-Registers werden darüber hinaus die

Behandlungsarme Axi-Cel und Tisa-Cel mittels Propensity-Score-Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen balanciert. Diese Auswertung stellt im Sinne einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung die bestverfügbare Evidenz zur Beschreibung des Zusatznutzens gegenüber der zVT dar, aus der sich ein Anhaltspunkt bei der Bewertung des Zusatznutzens ableiten lässt.

Tabelle 4-111: Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit (ZUMA-1, vergleichende Analysen des Registers DESCAR-T, Meta-Analysen aus SLR)

Endpunkt	ZUMA-1 ^a	DESCAR-T			Meta-Analyse aus SLR
		Axi-Cel	Tisa-Cel	Vergleich	
	n/N (%) Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%) Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%) Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]
OS	59/101 (58,4) 25,8 [12,8; NE]	59/209 (28,2) NR [14,7; NE]	79/209 (37,8) 11,2 [8; 20,1]	0,63 [0,45; 0,88] 0,0072	0,60 ^b [0,47;0,77] 0,71 ^c [0,58;0,87]
PFS	61/101 (60,4) 5,9 [3,3; 15,0]	90/209 (43,1) 8,2 [4,4; NE]	116/209 (55,5) 3,1 [2,8; 4,1]	0,61 [0,46; 0,79] 0,0003	0,67 ^d [0,57; 0,78] 0,66 ^e [0,57; 0,77]
	n/N (%)	Ansprechrate [95%-KI]	Ansprechrate [95%-KI]	p-Wert	OR [95%-KI]
CR	59 (58,4)	60,3 [53,3; 67,0]	42,1 [35,3; 49,1]	<0,001	1,70 ^f [1,46; 1,96]

Cut-off-Datum: ZUMA-1: 11. August 2021 (OS), 11. August 2018 (PFS, CR), DESCAR-T: 18. Oktober 2021, SLR: Systematische Suche vom 20. Juli 2022 und Bericht vom 4. Oktober 2022

a: mITT

b: Analyse zu OS in der primären Analyse mit adjustierten HR aus drei Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH) mit insgesamt 1.173 Patienten

c: Analyse zu OS mit sowohl adjustierten als auch nicht adjustierten HR aus fünf Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK-Registry) mit insgesamt 1.829 Patienten

d: Analyse zu PFS mit adjustierten HR aus vier Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST) mit insgesamt 1.529 Patienten

e: Analyse zu PFS mit sowohl adjustierten als auch nicht adjustierten HR aus fünf Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK Registry) mit insgesamt 1.829 Patienten

f: Analyse zu CR aus fünf Auswertungen (Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK-Registry) mit insgesamt 3.279 Patienten

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OR: Odds Ratio; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SLR: Systematischer Literaturreview; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der vergleichenden Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; p=0,0072). Das Risiko zu versterben war damit unter der Behandlung mit Axi-Cel um 37% geringer als unter Tisa-Cel. Im Vergleich zu Tisa-Cel gibt es keinen Unterschied beim Auftreten von CRS-Ereignissen Grad ≥ 3 , jedoch eine höhere Rate an neurologischen Ereignissen Grad ≥ 3 . Die

unerwünschten Ereignisse sind in der Regel reversibel. Insgesamt zeigt sich eine höhere Wirksamkeit von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel.

Diese Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit sind auch in der dargestellten Meta-Analyse weiterer RWD-Analysen mit Daten von über 3.000 Patienten in einer vergleichbaren Größenordnung hinsichtlich der Effektschätzer und dem Auftreten von UE zu beobachten. Die Daten aus der Versorgungspraxis zeigen auch, dass aufgrund umfangreicher Maßnahmen zur Qualitätssicherung, sowie der zunehmenden Erfahrung in den behandelnden Kliniken bei der Therapie mit Axi-Cel, die Rate der unerwünschten Ereignisse im Vergleich zur Studie ZUMA-1 zurückgegangen ist. Die zu beobachtenden unerwünschten Ereignisse sind in der Regel reversibel. Auch hinsichtlich des Therapiemanagements von Hämatotoxizitäten nach einer CAR-T-Zelltherapie ergeben sich neue Behandlungsoptionen. Im Rahmen einer GLA/DRST-Studie zeigte ein früher oder prophylaktischer Stammzellenboost (Hematopoietic Stem Cell Boost, HSCB) ein schnelles Ansprechen und verbesserte Behandlungsergebnisse bei anhaltender mittelschwerer bis schwerer Neutropenie nach CAR-T-Zelltherapie [59].

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz für die Behandlung erwachsener Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Axi-Cel gegenüber einer zVT mit kurativer Intention ableiten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Der Zusatznutzen von Axi-Cel galt bei den bisherigen Nutzenbewertungen durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a (1) S. 11 SGB V und § 12 VerFO des G-BA als belegt [5, 60]. Nun hat Axi-Cel eine Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro innerhalb von 12 Kalendermonaten überschritten, sodass der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V verpflichtet ist, Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerFO, zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA festgelegten zVT zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zVT nachzuweisen.

Da die Zulassung von Axi-Cel als Orphan Drug bereits 2018 auf Basis der einarmigen Studie ZUMA-1 und der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1 (historische Kontrolle: retrospektive, internationale Multi-Kohorten-Studie) erfolgte, liegen keine direkt vergleichenden randomisierten Studien gegenüber der aktuellen zVT vor. Die Ergebnisse der Studie ZUMA-1 sowie der historische Vergleich dieser beiden Studien stellten zum damaligen Zeitpunkt und auch für die beiden bisherigen Nutzenbewertungen von Axi-Cel die bestverfügbare Evidenz dar, die auch für den Nachweis des Zusatznutzens im Rahmen der initialen Nutzenbewertung von Axi-Cel sowie der Neubewertung nach Fristablauf 2022 herangezogen wurde. In der Studie SCHOLAR-1 wird die zVT aufgrund des stark veränderten Versorgungskontextes jedoch nicht mehr adäquat abgebildet, weshalb auf die erneute Darstellung dieses indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier verzichtet wird.

Ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich mit den Ergebnissen aus anderen weiteren Untersuchungen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenso wenig geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zVT zu beschreiben. Für einen solchen indirekten Vergleich kämen grundsätzlich die beiden CAR-T-Zelltherapien Tisa-Cel und Liso-Cel infrage, für die ebenfalls einarmige Zulassungsstudien in einem weitgehend identischen Anwendungsgebiet

vorliegen. In Bezug auf einen indirekten Vergleich zur Studie JULIET, welche die pivotale Zulassungsstudie für Tisa-Cel darstellt, kann allerdings nicht von einer hinreichenden Vergleichbarkeit ausgegangen werden. Zu diesem Ergebnis kam auch der G-BA im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung von Tisa-Cel [61]. Demnach ergeben sich relevante Unterschiede zwischen den Studien ZUMA-1 und JULIET hinsichtlich der Charakteristika der Studienpopulation in Bezug auf den ECOG-Status und den Anteil an Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation. Darüber hinaus liegen aus Sicht des G-BA „Unterschiede im Studienablauf vor, welche insbesondere die Zeit zwischen Leukapherese und Infusion mit dem CAR-T-Zellprodukt sowie die in diesem Zeitraum vorgenommene Brückenchemotherapie betreffen“ [61]. Auch ein nicht adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Liso-Cel auf Basis der Zulassungsstudien ist aufgrund der unterschiedlichen Studienpopulation und des unterschiedlichen Studiendesigns nicht möglich. So waren die Patienten der Studie ZUMA-1 unter anderem häufiger in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien III und IV nach Ann Arbor als die Patienten in der Studie TRANSCEND-NHL-001 oder in der Studie TRANSCEND WORLD und befanden sich auch häufiger in einer späteren Therapielinie. Darüber war in der Studie ZUMA-1 eine Brückentherapie zwischen Leukapherese und CAR-T-Zell-Infusion nicht erlaubt, während in der Studie TRANSCEND-NHL-001 64% und in der Studie TRANSCEND-WORLD 83% der Patienten eine Brückentherapie erhielten. Aufgrund dieser Unterschiede sieht der G-BA in den tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Liso-Cel die Voraussetzungen für die Durchführung eines Matching-adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt [62].

Da somit ein indirekter Vergleich nicht durchführbar ist, wird für die erneute Bewertung von Axi-Cel die Zulassungsstudie ZUMA-1 dargestellt, sowie Evidenz aus der Versorgungsrealität herangezogen. Eine Prüfung der Vorlage weiterer Evidenz wurde bereits in den Befristungsaufgaben der letzten Nutzenbewertung von Axi-Cel vom G-BA beauftragt. Entsprechend *„sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die zulassungsbegründende Studie hinausgehende prospektive, vergleichende Evidenz vorliegt oder generiert werden kann, z.B. auch aus Beobachtungsstudien, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen [...]“* [38].

Seit der Zulassung der CAR-T-Zelltherapien wurden umfangreiche Daten in der Versorgungspraxis gesammelt, die eine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel im Vergleich zur zVT; die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers die kurativen Therapieoptionen mit CAR-T-Zelltherapien oder Stammzelltransplantationen umfasst, ermöglichen. Die Auswertung des DESCAR-T-Registers stellt aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers dahingehend die bestverfügbare Evidenz zur Beschreibung des Zusatznutzens gegenüber zVT dar. Da die Anwendung von CAR-T-Zellen in Frankreich an den Einschluss in das Register gebunden ist, sind mögliche Verzerrungen aufgrund der Selektion der Patienten minimiert. In der vergleichenden Analyse des DESCAR-T-Registers werden darüber hinaus die Behandlungsarme Axi-Cel und Tisa-Cel mittels Propensity-Score-Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen balanciert. Darüber hinaus werden in Abschnitt 4.3.2.4 auch die Ergebnisse eines SLR und einer darauf basierenden Meta-Analyse dargestellt, die adjustierte

und nicht adjustierte Vergleiche zwischen Axi-Cel und Tisa-Cel auf Basis von Registerstudien einbezieht.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁶, Molenberghs 2010¹⁷). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁸) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁹) soll ausreichend begründet

¹⁶ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁷ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁸ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

¹⁹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-341. 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend des E-Mail-Verkehrs vom 20. April 2023 - Beratungsanforderung 2023-B-091-z (2022-B-341) - Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des DLBCL und PMBCL nach mind. zwei Vortherapien. 2023.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0. 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_D_LBCL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 29.03.2023]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL) - CAR-T-

- Zellen bei B-Zell-Neoplasien. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3037/ATMP-QS-RL_2022-11-03_iK-2023-01-01.pdf. [Zugriff am: 27.03.2023]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Dezember 2022, in Kraft getreten am 7. April 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf. [Zugriff am: 29.03.2023]
 6. Gilead Sciences GmbH. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Rezidiviertes oder refraktäres DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien - Modul 4 A. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2739/2018-10-31_Modul4A_Axicabtagen-Ciloleucel.pdf. [Zugriff am: 09.05.2023]
 7. Gilead Sciences GmbH. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Rezidiviertes oder refraktäres DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien - Modul 4 A. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5748/2022_05_13_Modul4A_Axicabtagen_Ciloleucel.pdf. [Zugriff am: 09.05.2023]
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-204. 2019.
 9. 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):579-86.
 10. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer.* 2004;91(3):504-11.
 11. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health economics review.* 2014;4(1):2.
 12. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012.
 13. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007.
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Wirkstoff Ribociclib. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-311/2018-01-22_Wortprotokoll_Ribociclib_D-307.pdf. [Zugriff am: 23.05.2023]
 15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen - Abschlussbericht (N17-02). 2019. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/n17-02_allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-nhl-und-t-nhl_abschlussbericht_v1-0.pdf. [Zugriff am: 23.05.2023]
 16. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, Sesques P, Manson G, Cartron G, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nature Medicine.* 2022;28(10):2145-54.
 17. National Cancer Institute (NCI). Feelings and Cancer. 2021. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings>. [Zugriff am: 23.05.2023]

18. Persson L, Larsson G, Ohlsson O, Hallberg IR. Acute leukaemia or highly malignant lymphoma patients' quality of life over two years: a pilot study. *European Journal of Cancer Care*. 2001;10(1):36-47.
19. National Cancer Institute (NCI). When Cancer Returns. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/when-cancer-returns.pdf>. [Zugriff am: 23.05.2023]
20. 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). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2741/2018-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Axicabtagen-Ciloleucel-D-406.pdf. [Zugriff am: 23.05.2023]
21. National Cancer Institute (NCI). When Cancer Returns. 2014.
22. Wozniak K, Izycki D. Cancer: a family at risk. *Prz Menopauzalny*. 2014;13(4):253-61.
23. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188-95.
24. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):31-42.
25. Locke FL, Rossi JM, Neelapu SS, Jacobson CA, Miklos DB, Ghobadi A, et al. Tumor burden, inflammation, and product attributes determine outcomes of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *Blood advances*. 2020;4(19):4898-911.
26. Neelapu SS, Jacobson CA, Oluwole OO, Munoz J, Deol A, Miklos DB, et al. Outcomes of older patients in ZUMA-1, a pivotal study of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2020;135(23):2106-9.
27. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan PM, Miklos DB, et al. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. *Blood advances*. 2021;5(20):4149-55.
28. Strati P, Varma A, Adkins S, Nastoupil LJ, Westin J, Hagemester FB, et al. Hematopoietic recovery and immune reconstitution after axicabtagene ciloleucel in patients with large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2021;106(10):2667-72.
29. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-44.
30. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Molecular Therapy*. 2017;25(1):285-95.
31. ClinicalTrials.gov. NCT02348216 - Titel: Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. 2023. Verfügbar unter: <https://classic.ClinicalTrials.gov/show/NCT02348216>. [Zugriff am: 23.05.2023]
32. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2015-005007-86 - Titel: A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). 2023. Verfügbar

- unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86. [Zugriff am: 23.05.2023]
33. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2015-005007-86-DE - Titel: A Study Evaluating the Safety and Effectiveness of KTE C19 in Subjects with Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) resistant to other treatments. 2023. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005007-86-DE>. [Zugriff am: 23.05.2023]
34. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT02348216 - Titel: Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. 2023. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348216>. [Zugriff am: 23.05.2023]
35. Kite, a Gilead Company. Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2739/2018-10-31_Modul4A_Axicabtagen-Ciloleucel.pdf. [Zugriff am: 23.05.2023]
36. 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: rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL); AWG B: rezidiertes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2925/2019-05-02_Amendment-G-BA_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406.pdf. [Zugriff am: 23.05.2023]
37. 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. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3771/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_BAnz.pdf. [Zugriff am: 23.05.2023]
38. 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. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf. [Zugriff am: 29.03.2023]
39. 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. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5874/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_ZD.pdf. [Zugriff am: 23.05.2023]
40. 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: rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL); AWG B: rezidiertes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL) - Nutzenbewertung nach Fristablauf. 2022. Verfügbar

- unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5751/2022-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Axicaptagen-Ciloleucel-D-820.pdf. [Zugriff am: 09.05.2023]
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Axicaptagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom)). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5705/2022-11-03_AM-RL-XII_Axicaptagen-Ciloleucel-D-820_BAnz.pdf. [Zugriff am: 09.05.2023]
 42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axicaptagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom)). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8976/2022-11-03_AM-RL-XII_Axicaptagen-Ciloleucel-D-820_TrG.pdf. [Zugriff am: 09.05.2023]
 43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axicaptagen-Ciloleucel. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9261/2022-11-03_AM-RL-XII_Axicaptagen-Ciloleucel-D-820_ZD.pdf. [Zugriff am: 09.05.2023]
 44. Kite Pharma. Clinical Study Report - KTE-C19-101 - A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating The Safety And Efficacy Of KTE-C19 In Subjects With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1). 2017.
 45. Kite Pharma. 24-Month Follow-Up Analysis of ZUMA-1 Cohorts 1 and 2 Addendum to Module 5.3.5.1 ZUMA-1 Clinical Study Report: KTE-C19-101 A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1). 2018.
 46. Kite Pharma. SCHOLAR-1 Technical Report: Outcomes in Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: Results from the International SCHOLAR-1 Study. 2017.
 47. Kite Pharma. Outcomes in Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: Results from the International SCHOLAR-1 Study: Technical Report Addendum. 2018.
 48. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
 49. Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):57-66.
 50. Tward JD, Wendland MM, Shrieve DC, Szabo A, Gaffney DK. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2006;107(1):108-15.
 51. Smeland KB, Kiserud CE, Lauritzsen GF, Blystad AK, Fagerli UM, Falk RS, et al. A national study on conditional survival, excess mortality and second cancer after high

- dose therapy with autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;173(3):432-43.
52. LYSARC (the Lymphoma Academic Research Organisation). DESCAR-T - French Register of Patients Suffering from a Blood Disorder who are Eligible for Treatment with CAR-T Cells - Protocol. 2021.
 53. 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. 2022.
 54. 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 - study protocol (KT-EU-471-0117). 2021.
 55. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Kite - KT-EU-471-0117 - Status Report EBMT-Register (DRAFT). 2023.
 56. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood.* 2023;141(19):2307-15.
 57. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta[®] Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Oktober 2022.
 58. Bethge WA, Martus P, Schmitt M, Holtick U, Subklewe M, von Tresckow B, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood.* 2022.
 59. Gagelmann N, Wulf GG, Duell J, Glass B, van Heteren P, von Tresckow B, et al. Hematopoietic stem cell boost for persistent neutropenia after CAR T-cell therapy: a GLA/DRST study. *Blood Adv.* 2023;7(4):555-9.
 60. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) - § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html. [Zugriff am: 26.05.20223]
 61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCCL_D-530_TrG.pdf. [Zugriff am: 29.03.2023]
 62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünftes Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9410/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867_TrG.pdf. [Zugriff am: 09.05.2023]

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁰ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	1947 bis 31.03.2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp axicabtagene ciloleucel/ or (kte c19 or kte19 or yescarta or axicabtagene ciloleucel).mp.	2.153
2	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2.248.322
3	1 and 2	113

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In Data Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	1946 bis 31.03.2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(kte c19 or kte19 or yescarta or axicabtagene ciloleucel).mp.	445
2	randomized controlled trial.pt. or (randomized or placebo).mp.	1.118.524
3	1 and 2	14

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	1991 bis Februar 2023	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(kte c19 or kte19 or yescarta or axicabtagene ciloleucel).mp.	62

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	1947 bis 31.03.2023	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp axicabtagene ciloleucel/ or (kte c19 or ktec19 or yescarta or axicabtagene ciloleucel).mp.	2.153

Datenbankname	Ovid MEDLINE and Epub® Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	1946 bis 31.03.2023	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(kte c19 or ktec19 or yescarta or axicabtagene ciloleucel).mp.	445

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2022, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to February 23, 2022, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	2005 bis 28.03.2023	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(kte c19 or ktec19 or yescarta or axicabtagene ciloleucel).mp.	63

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov (CT.gov)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	03.04.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	yescarta OR axicabtagene ciloleucel OR kte-c19 OR kte c19 OR ktec19 [Intervention]
Treffer	32

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.04.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	yescarta OR "axicabtagene ciloleucel" OR kte-c19 OR "kte c19" OR ktec19
Treffer	12

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	03.04.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	yescarta OR axicabtagene ciloleucel OR kte-c19 OR kte c19 OR ktec19
Treffer	40

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde dieselbe Suchstrategie wie in Anhang 4-B1 genutzt. Die Treffer wurden jedoch nicht auf RCT eingegrenzt, sondern nach den Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen (Tabelle 4-5) selektiert.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
1.	Badar T, Johnson B.D, Hamadani M, (et al.), 2021, Delayed neurotoxicity after axicabtagene ciloleucel therapy in relapsed refractory diffuse large B-cell lymphoma, Bone Marrow Transplantation, 56(3) (pp 683-685)	A7 anderer Publikationstyp
2.	Baird J.H, Epstein D.J, Tamaresis J.S, Ehlinger Z, Spiegel J.Y, Craig J, Claire G.K, Frank M.J, Muffly L, Shiraz P, Meyer E, Arai S, Brown J, Johnston L, Lowsky R, Negrin R.S, Rezvani A.R, Weng W.-K, Latchford T, Sahaf B, Mackall C.L, Miklos D.B, Sidana S, (et al.), 2021, Immune reconstitution and infectious complications following axicabtagene ciloleucel therapy for large B-cell lymphoma, Blood Advances, 5(1) (pp 143-155)	A5 anderer Studientyp
3.	Cohen D, Beyar-Katz O, Even-Sapir E, Perry C, (et al.), 2022, Lymphoma pseudoprogression observed on [18F]FDG PET-CT scan	A5 anderer Studientyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
	15 days after CAR-T infusion, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 49(7) (pp 2447-2449)	
4.	Deng Q, Han G, Puebla-Osorio N, Ma M.C.J, Strati P, Chasen B, Dai E, Dang M, Jain N, Yang H, Wang Y, Zhang S, Wang R, Chen R, Showell J, Ghosh S, Patchva S, Zhang Q, Sun R, Hagemeister F, Fayad L, Samaniego F, Lee H.C, Nastoupil L.J, Fowler N, Eric Davis R, Westin J, Neelapu S.S, Wang L, Green M.R, (et al.), 2020, Characteristics of anti-CD19 CAR T cell infusion products associated with efficacy and toxicity in patients with large B cell lymphomas, Nature Medicine, 26(12) (pp 1878-1887)	A5 anderer Studientyp
5.	Hoogland A.I, Jayani R.V, Collier A, Irizarry-Arroyo N, Rodriguez Y, Jain M.D, Booth-Jones M, Hyland K.A, James B.W, Barata A, Bachmeier C.A, Chavez J.C, Khimani F, Krivenko G.S, Lazaryan A, Liu H.D, Nishihori T, Pinilla-Ibarz J, Shah B.D, Abidi M, Locke F.L, Jim H.S.L, (et al.), 2021, Acute patient-reported outcomes in B-cell malignancies treated with axicabtagene ciloleucel, Cancer Medicine, 10(6) (pp 1936-1943)	A5 anderer Studientyp
6.	Jacobson C.A, Hunter B.D, Redd R, Rodig S.J, Chen P.-H, Wright K, Lipschitz M, Ritz J, Kamihara Y, Armand P, Nikiforow S, Rogalski M, Maakaron J, Jaglowski S, Maus M.V, Chen Y.-B, Abramson J.S, Kline J, Budde E, Herrera A, Mei M, Cohen J.B, Smith S.D, Maloney D.G, Gopal A.K, Frigault M.J, Acharya U.H, (et al.), 2020, Axicabtagene Ciloleucel in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity, Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, (pp JCO1902103)	A5 anderer Studientyp
7.	Jain M.D, Zhao H, Wang X, Atkins R, Menges M, Reid K, Spittler K, Faramand R, Bachmeier C, Dean E.A, Cao B, Chavez J.C, Shah B, Lazaryan A, Nishihori T, Hussaini M, Gonzalez R.J, Mullinax J.E, Rodriguez P.C, Conejo-Garcia J.R, Anasetti C, Davila M.L, Locke F.L, (et al.), 2021, Tumor interferon signaling and suppressive myeloid cells are associated with CAR T-cell failure in large B-cell lymphoma, Blood, 137(19) (pp 2621-2633)	A5 anderer Studientyp
8.	Kato K, Fujii N, Makita S, Goto H, Kanda J, Shimada K, Akashi K, Izutsu K, Teshima T, Fukuda N, Sumitani T, Nakamura S, Sumi H, Shimizu S, Kakurai Y, Yoshikawa K, Tobinai K, Usui N, Hatake K, (et al.), 2023, A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in Japan: 1-year follow-up and biomarker analysis, International Journal of Hematology, 117(3) (pp 409-420)	A1 andere Population
9.	Kato K, Makita S, Goto H, Kanda J, Fujii N, Shimada K, Akashi K, Izutsu K, Teshima T, Fukuda N, Sumitani T, Sumi H, Shimizu S, Kakurai Y, Yoshikawa K, Tobinai K, Usui N, Hatake K, (et al.), 2022, Phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in Japanese patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma, International Journal of Clinical Oncology, 27(1) (pp 213-223)	A1 andere Population

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
10.	Lamure S, Van Laethem F, De Verbizier D, Lozano C, Gehlkopf E, Tudesq J.-J, Serrand C, Benzaoui M, Kanouni T, Quintard A, De Vos J, Tchernonog E, Platon L, Aygnac X, Ceballos P, Sirvent A, Francois M, Guedon H, Quittet P, Mongellaz C, Conte A, Herbaux C, Bret C, Taylor N, Dardalhon V, Cartron G, (et al.), 2021, Clinical and product features associated with outcome of dlbel patients to cd19-targeted car t-cell therapy, <i>Cancers</i> , 13(17) (no pagination)	A5 anderer Studientyp
11.	Nydegger A, Novak U, Kronig M.-N, Legros M, Zeerleder S, Banz Y, Bacher U, Pabst T, (et al.), 2021, Transformed lymphoma is associated with a favorable response to CAR-T-cell treatment in DLBCL patients, <i>Cancers</i> , 13(23) (no pagination)	A5 anderer Studientyp
12.	Oluwole O.O, Bouabdallah K, Munoz J, De Guibert S, Vose J.M, Bartlett N.L, Lin Y, Deol A, McSweeney P.A, Goy A.H, Kersten M.J, Jacobson C.A, Farooq U, Minnema M.C, Thieblemont C, Timmerman J.M, Stiff P, Avivi I, Tzachanis D, Kim J.J, Bashir Z, McLeroy J, Zheng Y, Rossi J.M, Johnson L, Goyal L, van Meerten T, (et al.), 2021, Prophylactic corticosteroid use in patients receiving axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma, <i>British Journal of Haematology</i> , 194(4) (pp 690-700)	A2 andere Intervention
13.	Panaite L, Wu Q., Voutsinas J, Mullane E, Chow V.A, Lynch R.C, Ujjani C.S, Smith S.D, Gopal A.K, Poh C, Iovino L, Turtle C.J, Maloney D.G, Till B.G, Gauthier J, Shadman M, (et al.), 2022, Predictors of cytopenias after treatment with axicabtagene ciloleucel in patients with large B-cell lymphoma, <i>Leukemia and Lymphoma</i> , 63(12) (pp 2918-2922)	A5 anderer Studientyp
14.	Pinnix C.C, Gunther J.R, Dabaja B.S, Strati P, Fang P, Hawkins M.C, Adkins S, Westin J, Ahmed S, Fayad L, Lee H.J, Nair R, Steiner R.E, Iyer S.P, Rodriguez M.A, Wang M, Flowers C, Neelapu S.S, Nastoupil L.J, (et al.), 2020, Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma, <i>Blood advances</i> , 4(13) (pp 2871-2883)	A5 anderer Studientyp
15.	Ram R, Grisariu S, Shargian-Alon L, Amit O, Bar-On Y, Stepensky P, Yeshurun M, Avni B, Hagin D, Perry C, Gurion R, Sarid N, Herishanu Y, Gold R, Glait-Santar C, Kay S, Avivi I, (et al.), 2022, Toxicity and efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma above the age of 70 years compared to younger patients - a matched control multicenter cohort study, <i>Haematologica</i> , 107(5) (pp 1111-1118)	A5 anderer Studientyp
16.	Saini NY, Swoboda DM, Greenbaum U, Ma J, Patel RD, Devashish K, Das K, Tanner MR, Strati P, Nair R, Fayad L, Ahmed S, Lee HJ, Iyer SP, Steiner R, Jain N, Nastoupil L, Loghavi S, Tang G, Bassett RL, Jain P, Wang M, Westin JR, Green MR, Sallman DA, Padron E, Davila ML, Locke FL, Champlin RE, Garcia-Manero G, Shpall EJ, Kebriaei P, Flowers CR, Jain MD, Wang F, Futreal AP, Gillis N, Neelapu SS, Takahashi K, (et al.), 2022, Clonal Hematopoiesis Is Associated with	A1 andere Population

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
	Increased Risk of Severe Neurotoxicity in Axicabtagene Ciloleucl Therapy of Large B-Cell Lymphoma, Blood Cancer Discovery, 3(5):385-393	
17.	Shapiro L.C, Mustafa J, Lombardo A, Khatun F, Joseph F, Gillick K, Naik A, Elkind R, Abreu M, Fehn K, de Castro A, Pradhan K, Binakaj D, Nelson R, Paroder M, Uehlinger J, Gritsman K, Alejandro Sica R, Kornblum N, Shastri A, Mantzaris I, Bachier-Rodriguez L, Verma A, Braunschweig I, Goldfinger M, (et al.), 2021, Safety of axicabtagene ciloleucl for relapsed/refractory large B-cell lymphoma in an elderly intercity population, Bone Marrow Transplantation, 56(7) (pp 1761-1763)	A5 anderer Studientyp
18.	Shouval R, Alarcon Tomas A, Fein JA, Flynn JR, Markovits E, Mayer S, Olaide Afuye A, Alperovich A, Anagnostou T, Besser MJ, Batlevi CL, Dahi PB, Devlin SM, Fingrut WB, Giralt SA, Lin RJ, Markel G, Salles G, Sauter CS, Scordo M, Shah GL, Shah N, Scherz-Shouval R, van den Brink M, Perales MA, Palomba ML, (et al.), 2022, Impact of TP53 Genomic Alterations in Large B-Cell Lymphoma Treated With CD19-Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, Journal of Clinical Oncology, 40(4):369-381	A5 anderer Studientyp
19.	Strati P, Ahmed S, Furqan F, Fayad L.E, Lee H.J, Iyer S.P, Nair R, Nastoupil L.J, Parmar S, Rodriguez M.A, Samaniego F, Steiner R.E, Wang M, Pinnix C.C, Horowitz S.B, Feng L, Sun R, Claussen C.M, Hawkins M.C, Johnson N.A, Singh P, Mistry H, Johncy S, Adkins S, Kebriaei P, Shpall E.J, Green M.R, Flowers C.R, Westin J, Neelapu S.S, (et al.), 2021, Prognostic impact of corticosteroids on efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma, Blood, 137(23) (pp 3272-3276)	A5 anderer Studientyp

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02348216	A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02348216	A5 anderer Studientyp
2.	NCT03153462	A Multicenter, Open-label, Expanded Access Study of Axicabtagene Ciloleucl for the Treatment of Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03153462	A5 anderer Studientyp
3.	NCT02601313	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02601313	A1 andere Population
4.	NCT02926833	A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02926833	A2 andere Intervention
5.	NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucl in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03105336	A1 andere Population
6.	NCT03391466	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03391466	
7.	NCT03642626	Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03642626	A7 anderer Publikationstyp
8.	NCT03704298	A Phase 1/2 Multi-center Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl in Combination With Utomilumab in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03704298	A2 andere Intervention
9.	NCT03761056	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucl as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-12). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03761056	A1 andere Population
10.	NCT03954106	Prospective, Multicenter, Open-Label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Defibrotide in the Prevention of Chimeric Antigen Receptor-T-cell-associated Neurotoxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Axicabtagene Ciloleucl (Yescarta®). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03954106	A2 andere Intervention
11.	NCT04002401	A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl in Combination With Rituximab in Participants With Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-14). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04002401	A2 andere Intervention
12.	NCT04071366	A Phase 2 Study of Itacitinib, for the Prevention of Cytokine Release Syndrome Induced by Immune Effector Cell Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04071366	A2 andere Intervention
13.	NCT04150913	A Phase 2 Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04150913	A2 andere Intervention
14.	NCT04205838	IL-1 Receptor Antagonist to Prevent Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04205838	
15.	NCT04257578	Acalabrutinib in Combination With Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CART) in B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04257578	A2 andere Intervention
16.	NCT04314843	A Phase 1/2 Open-label, Multicenter Study of Lenzilumab and Axicabtagene Ciloleucl in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma (ZUMA-19). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04314843	A2 andere Intervention
17.	NCT04319237	Axicabtagene Ciloleucl:Neurocognitive and Patient-Reported Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04319237	A1 andere Population
18.	NCT04432506	Pilot Study of Anakinra to Mitigate CAR-T Toxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04432506	A2 andere Intervention
19.	NCT04514029	Neurotoxicity Prophylaxis With Intrathecal Dexamethasone and Simvastatin in Adults Receiving Axicabtagene Ciloleucl (Axi-Cel) Treatment. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04514029	A2 andere Intervention
20.	NCT04531046	Phase 2, Open-Label Study Evaluating Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B-Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) Who Are Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04531046	A1 andere Population
21.	NCT04608487	A Phase I Study of Anti-CD19 CAR T-cell Therapy With Axicabtagene Ciloleucl (Axi-cel) in Patients With Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central Nervous System (CNS) Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04608487	A7 anderer Publikationstyp
22.	NCT05041309	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05041309	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
23.	NCT05077527	Axicabtagene Ciloleucel in Relapsed or Refractory HIV-Associated Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05077527	A1 andere Population
24.	NCT05108805	Safety and Feasibility Study of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy With YESCARTA in the Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05108805	A4 andere Endpunkte
25.	NCT05269914	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of XKDCT023 in Adult Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05269914	A2 andere Intervention
26.	NCT05349201	CAR-T Cells - Real Life Study Of Care Pathway And Total Cost Of Care For Patients Under Car T-Cell Treatment Based On The PMSI French Database. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05349201	A5 anderer Studientyp
27.	NCT05371093	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05371093	A1 andere Population
28.	NCT05459571	A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating The Safety And Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Concomitant With Prophylactic Steroids In Subjects With Relapsed Or Refractory Large B-Cell Lymphoma In The Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05459571	A7 anderer Publikationstyp
29.	NCT05605899	An Adaptive Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-23). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05605899	A1 andere Population
30.	NCT05633615	A Randomized Phase II Trial of Consolidation Therapy Following CD19 CAR T-Cell Treatment for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Grade IIIB Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05633615	
31.	NCT05757219	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Using Itacitinib as Pre-Modulation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Receiving CAR-T-Cell Therapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05757219	A2 andere Intervention
32.	NCT05776160	Expanded Access Study for the Treatment of Patients With Commercially Out-of-Specification Axicabtagene Ciloleucel. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05776160	A5 anderer Studientyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
33.	2015-005007-86	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005007-86	A5 anderer Studientyp
34.	2015-005008-27	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005008-27	A1 andere Population
35.	2017-001912-13	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001912-13	A1 andere Population
36.	2017-002261-22	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002261-22	A1 andere Population
37.	2019-002291-13	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel as First-Line Therapy in Subjects with High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-12). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002291-13	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
38.	2020-005843-21	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005843-21	A7 anderer Publikationstyp
39.	2021-003260-28	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003260-28	A1 andere Population
40.	2015-005009-35	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005009-35	A1 andere Population
41.	2015-005010-30	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed/Refractory B precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005010-30	A1 andere Population
42.	2018-001923-38	Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001923-38	A1 andere Population
43.	2020-001868-28	Phase 2, Open-Label Study evaluating Axi-Cel as a 2nd line therapy in patients with Relapsed/Refractory aggressive B-NHL who are ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001868-28	A1 andere Population
44.	2021-000937-15	A phase II non-inferiority design study comparing point-of-care produced CAR T-cell to commercial CAR T-cells in patients with relapsed/refractory Non-Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2021-000937-15	
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
45.	NCT02348216	A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348216	A5 anderer Studientyp
46.	EUCTR2015-005007-86-DE	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1) - ZUMA-1. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005007-86-DE	A5 anderer Studientyp
47.	NCT03153462	A Multicenter, Open-label, Expanded Access Study of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153462	A5 anderer Studientyp
48.	NCT02601313	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601313	A1 andere Population
49.	NCT02926833	A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926833	A2 andere Intervention
50.	NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03105336	A1 andere Population
51.	NCT03391466	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391466	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		3391466	
52.	EUCTR2017-002261-22-DE	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) - ZUMA-7. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-DE	A1 andere Population
53.	EUCTR2017-002261-22-ES	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) - ZUMA-7. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-ES	A1 andere Population
54.	EUCTR2017-002261-22-GB	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) - ZUMA-7. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-GB	A1 andere Population
55.	EUCTR2017-002261-22-NL	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) - ZUMA-7. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-NL	A1 andere Population
56.	NCT03642626	Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642626	A7 anderer Publikationstyp
57.	NCT03704298	A Phase 1/2 Multi-center Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl in Combination With Utomilumab in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704298	A2 andere Intervention
58.	NCT03761056	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucl as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-12). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761056	
59.	NCT03954106	Prospective, Multicenter, Open-Label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Defibrotide in the Prevention of Chimeric Antigen Receptor-T-cell-associated Neurotoxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta®). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03954106	A2 andere Intervention
60.	NCT04002401	A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Rituximab in Participants With Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-14). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04002401	A2 andere Intervention
61.	NCT04071366	A Phase 2 Study of Itacitinib, for the Prevention of Cytokine Release Syndrome Induced by Immune Effector Cell Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071366	A2 andere Intervention
62.	NCT04150913	A Phase 2 Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150913	A2 andere Intervention
63.	NCT04205838	IL-1 Receptor Antagonist to Prevent Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04205838	A2 andere Intervention
64.	NCT04257578	Acalabrutinib in Combination With Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CART) in B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257578	A2 andere Intervention
65.	NCT04314843	A Phase 1/2 Open-label, Multicenter Study of Lenzilumab and Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma (ZUMA-19). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04314843	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
66.	NCT04432506	Pilot Study of Anakinra to Mitigate CAR-T Toxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432506	A2 andere Intervention
67.	NCT04514029	Neurotoxicity Prophylaxis With Intrathecal Dexamethasone and Simvastatin in Adults Receiving Axicabtagene Ciloleucl (Axi-Cel) Treatment. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514029	A2 andere Intervention
68.	NCT04531046	Phase 2, Open-Label Study Evaluating Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B-Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) Who Are Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04531046	A1 andere Population
69.	NCT04608487	A Phase I Study of Anti-CD19 CAR T-cell Therapy With Axicabtagene Ciloleucl (Axi-cel) in Patients With Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central Nervous System (CNS) Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04608487	A7 anderer Publikationstyp
70.	NCT05041309	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041309	A7 anderer Publikationstyp
71.	EUCTR2020-005843-21-NL	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005843-21-NL	A7 anderer Publikationstyp
72.	NCT05077527	Axicabtagene Ciloleucl in Relapsed or Refractory HIV-Associated Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05077527	A1 andere Population
73.	NCT05108805	Safety and Feasibility Study of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy With YESCARTA in the Outpatient Setting. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023].	A4 andere Endpunkte

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05108805	
74.	NCT05349201	CAR-T Cells - Real Life Study Of Care Pathway And Total Cost Of Care For Patients Under Car T-Cell Treatment Based On The PMSI French Database. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05349201	A5 anderer Studientyp
75.	NCT05371093	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05371093	A1 andere Population
76.	NCT05459571	A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating The Safety And Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl Concomitant With Prophylactic Steroids In Subjects With Relapsed Or Refractory Large B-Cell Lymphoma In The Outpatient Setting. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05459571	A7 anderer Publikationstyp
77.	NCT05605899	An Adaptive Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucl Versus Standard of Care Therapy as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-23). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05605899	A1 andere Population
78.	NCT05633615	A Randomized Phase II Trial of Consolidation Therapy Following CD19 CAR T-Cell Treatment for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Grade IIIB Follicular Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633615	A2 andere Intervention
79.	NCT05776160	Expanded Access Study for the Treatment of Patients With Commercially Out-of-Specification Axicabtagene Ciloleucl. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05776160	A5 anderer Studientyp
80.	JPRN-JapicCTI-183914	A Phase 2 Multicenter, Open-label, Single-arm Study of KTE-C19 in Japanese Patients with Refractory or Relapsed	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Large B Cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183914	
81.	JPRN-jRCT2013210008	A phase3b study of KTE-C19 (at the time of manufacture of commercially available products) in patients with the indication on the package insert. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2013210008	A7 anderer Publikationstyp
82.	NCT02614066	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614066	A1 andere Population
83.	NCT02625480	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-4). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625480	A1 andere Population
84.	NCT04880434	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04880434	A1 andere Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02601313	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02601313	A1 andere Population
2.	NCT03153462	A Multicenter, Open-label, Expanded Access Study of Axicabtagene Ciloleucl for the Treatment of Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03153462	A7 anderer Publikationstyp
3.	NCT02926833	A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02926833	A2 andere Intervention
4.	NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucl in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03105336	A1 andere Population
5.	NCT03391466	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03391466	A1 andere Population
6.	NCT03642626	Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03642626	A7 anderer Publikationstyp
7.	NCT03704298	A Phase 1/2 Multi-center Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl in Combination With Utomilumab in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03704298	A2 andere Intervention
8.	NCT03761056	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucl as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-12). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03761056	
9.	NCT03954106	Prospective, Multicenter, Open-Label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Defibrotide in the Prevention of Chimeric Antigen Receptor-T-cell-associated Neurotoxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta®). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03954106	A2 andere Intervention
10.	NCT04002401	A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Rituximab in Participants With Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-14). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04002401	A2 andere Intervention
11.	NCT04071366	A Phase 2 Study of Itacitinib, for the Prevention of Cytokine Release Syndrome Induced by Immune Effector Cell Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04071366	A2 andere Intervention
12.	NCT04150913	A Phase 2 Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04150913	A2 andere Intervention
13.	NCT04205838	IL-1 Receptor Antagonist to Prevent Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04205838	A2 andere Intervention
14.	NCT04257578	Acalabrutinib in Combination With Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CART) in B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04257578	A2 andere Intervention
15.	NCT04314843	A Phase 1/2 Open-label, Multicenter Study of Lenzilumab and Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma (ZUMA-19). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04314843	A2 andere Intervention
16.	NCT04319237	Axicabtagene Ciloleucel:Neurocognitive and Patient-Reported Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04319237	
17.	NCT04432506	Pilot Study of Anakinra to Mitigate CAR-T Toxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04432506	A2 andere Intervention
18.	NCT04514029	Neurotoxicity Prophylaxis With Intrathecal Dexamethasone and Simvastatin in Adults Receiving Axicabtagene Ciloleucl (Axi-Cel) Treatment. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04514029	A2 andere Intervention
19.	NCT04531046	Phase 2, Open-Label Study Evaluating Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B-Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) Who Are Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04531046	A1 andere Population
20.	NCT04608487	A Phase I Study of Anti-CD19 CAR T-cell Therapy With Axicabtagene Ciloleucl (Axi-cel) in Patients With Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central Nervous System (CNS) Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04608487	A7 anderer Publikationstyp
21.	NCT05041309	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05041309	A7 anderer Publikationstyp
22.	NCT05077527	Axicabtagene Ciloleucl in Relapsed or Refractory HIV-Associated Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05077527	A1 andere Population
23.	NCT05108805	Safety and Feasibility Study of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy With YESCARTA in the Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05108805	A4 andere Endpunkte
24.	NCT05269914	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of XKDCT023 in Adult Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05269914	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
25.	NCT05349201	CAR-T Cells - Real Life Study Of Care Pathway And Total Cost Of Care For Patients Under Car T-Cell Treatment Based On The PMSI French Database. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05349201	A5 anderer Studientyp
26.	NCT05371093	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05371093	A1 andere Population
27.	NCT05459571	A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating The Safety And Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Concomitant With Prophylactic Steroids In Subjects With Relapsed Or Refractory Large B-Cell Lymphoma In The Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05459571	A7 anderer Publikationstyp
28.	NCT05605899	An Adaptive Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-23). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05605899	A1 andere Population
29.	NCT05633615	A Randomized Phase II Trial of Consolidation Therapy Following CD19 CAR T-Cell Treatment for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Grade IIIB Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05633615	A2 andere Intervention
30.	NCT05757219	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Using Itacitinib as Pre-Modulation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Receiving CAR-T-Cell Therapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05757219	A2 andere Intervention
31.	NCT05776160	Expanded Access Study for the Treatment of Patients With Commercially Out-of-Specification Axicabtagene Ciloleucel. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05776160	A5 anderer Studientyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
32.	2015-005008-27	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005008-27	
33.	2017-001912-13	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001912-13	A1 andere Population
34.	2017-002261-22	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002261-22	A1 andere Population
35.	2019-002291-13	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel as First-Line Therapy in Subjects with High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-12). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002291-13	A1 andere Population
36.	2020-005843-21	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005843-21	A7 anderer Publikationstyp
37.	2021-003260-28	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003260-28	A1 andere Population
38.	2015-005009-35	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005009-35	A1 andere Population
39.	2015-005010-30	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		with Relapsed/Refractory B precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005010-30	
40.	2018-001923-38	Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001923-38	A1 andere Population
41.	2020-001868-28	Phase 2, Open-Label Study evaluating Axi-Cel as a 2nd line therapy in patients with Relapsed/Refractory aggressive B-NHL who are ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001868-28	A1 andere Population
42.	2021-000937-15	A phase II non-inferiority design study comparing point-of-care produced CAR T-cell to commercial CAR T-cells in patients with relapsed/refractory Non-Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000937-15	A7 anderer Publikationstyp
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
43.	NCT02601313	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601313	A1 andere Population
44.	NCT02926833	A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926833	A2 andere Intervention
45.	NCT03153462	A Multicenter, Open-label, Expanded Access Study of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153462	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
46.	NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03105336	A1 andere Population
47.	NCT03391466	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391466	A1 andere Population
48.	EUCTR2017-002261-22-DE	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) - ZUMA-7. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-DE	A1 andere Population
49.	EUCTR2017-002261-22-ES	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) - ZUMA-7. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-ES	A1 andere Population
50.	EUCTR2017-002261-22-GB	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) - ZUMA-7. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-GB	A1 andere Population
51.	EUCTR2017-002261-22-NL	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) - ZUMA-7. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-NL	A1 andere Population
52.	NCT03642626	Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642626	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>3642626</u>	
53.	NCT03704298	A Phase 1/2 Multi-center Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Utomilumab in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704298	A2 andere Intervention
54.	NCT03761056	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-12). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761056	A1 andere Population
55.	NCT03954106	Prospective, Multicenter, Open-Label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Defibrotide in the Prevention of Chimeric Antigen Receptor-T-cell-associated Neurotoxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta®). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03954106	A2 andere Intervention
56.	NCT04002401	A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Rituximab in Participants With Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-14). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04002401	A2 andere Intervention
57.	NCT04071366	A Phase 2 Study of Itacitinib, for the Prevention of Cytokine Release Syndrome Induced by Immune Effector Cell Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071366	A2 andere Intervention
58.	NCT04150913	A Phase 2 Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150913	A2 andere Intervention
59.	NCT04205838	IL-1 Receptor Antagonist to Prevent Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04205838	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
60.	NCT04257578	Acalabrutinib in Combination With Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CART) in B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257578	A2 andere Intervention
61.	NCT04314843	A Phase 1/2 Open-label, Multicenter Study of Lenzilumab and Axicabtagene Ciloleucl in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma (ZUMA-19). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04314843	A2 andere Intervention
62.	NCT04432506	Pilot Study of Anakinra to Mitigate CAR-T Toxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432506	A2 andere Intervention
63.	NCT04514029	Neurotoxicity Prophylaxis With Intrathecal Dexamethasone and Simvastatin in Adults Receiving Axicabtagene Ciloleucl (Axi-Cel) Treatment. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514029	A2 andere Intervention
64.	NCT04531046	Phase 2, Open-Label Study Evaluating Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B-Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) Who Are Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04531046	A1 andere Population
65.	NCT04608487	A Phase I Study of Anti-CD19 CAR T-cell Therapy With Axicabtagene Ciloleucl (Axi-cel) in Patients With Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central Nervous System (CNS) Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04608487	A7 anderer Publikationstyp
66.	NCT05041309	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041309	A7 anderer Publikationstyp
67.	EUCTR2020-005843-21-NL	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum:	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005843-21-NL	
68.	NCT05077527	Axicabtagene Ciloleucel in Relapsed or Refractory HIV-Associated Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05077527	A1 andere Population
69.	NCT05108805	Safety and Feasibility Study of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy With YESCARTA in the Outpatient Setting. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05108805	A4 andere Endpunkte
70.	NCT05349201	CAR-T Cells - Real Life Study Of Care Pathway And Total Cost Of Care For Patients Under Car T-Cell Treatment Based On The PMSI French Database. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05349201	A5 anderer Studientyp
71.	NCT05371093	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05371093	A1 andere Population
72.	NCT05459571	A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating The Safety And Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Concomitant With Prophylactic Steroids In Subjects With Relapsed Or Refractory Large B-Cell Lymphoma In The Outpatient Setting. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05459571	A7 anderer Publikationstyp
73.	NCT05605899	An Adaptive Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-23). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05605899	A1 andere Population
74.	NCT05633615	A Randomized Phase II Trial of Consolidation Therapy Following CD19 CAR T-Cell Treatment for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Grade IIIB Follicular Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633615	
75.	NCT05776160	Expanded Access Study for the Treatment of Patients With Commercially Out-of-Specification Axicabtagene Ciloleucel. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05776160	A5 anderer Studientyp
76.	JPRN-JapicCTI-183914	A Phase 2 Multicenter, Open-label, Single-arm Study of KTE-C19 in Japanese Patients with Refractory or Relapsed Large B Cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183914	A7 anderer Publikationstyp
77.	JPRN-jRCT2013210008	A phase3b study of KTE-C19 (at the time of manufacture of commercially available products) in patients with the indication on the package insert. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2013210008	A7 anderer Publikationstyp
78.	NCT02614066	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614066	A1 andere Population
79.	NCT02625480	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-4). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625480	A1 andere Population
80.	NCT04880434	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04880434	A1 andere Population

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials;		

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZUMA-1 (Kohorte 1 und 2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch bestätigtes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL), primär mediastinales B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell-Lymphoma, PMBCL) oder transformiertes follikuläres Lymphom (TFL) • Refraktäre Erkrankung definiert als eines oder mehrere der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Remission während der Erstlinientherapie; Patienten, die eine Erstlinien-Chemotherapie nicht vertragen haben, werden ausgeschlossen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Progrediente Erkrankung (Progressive Disease, PD) als bestes Ansprechen auf die Erstlinientherapie ▪ Stabile Erkrankung (Stable Disease, SD) als bestes Ansprechen nach mindestens 4 Zyklen der Erstlinientherapie (z. B. 4 Zyklen R-CHOP [Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison]) mit SD-Dauer nicht länger als 6 Monate nach der letzten Dosis ○ Keine Remission während der zweiten oder weiteren Therapielinien <ul style="list-style-type: none"> ▪ PD als bestes Ansprechen auf die letzte Therapie ▪ SD als bestes Ansprechen nach mindestens 2 Zyklen der letzten Therapielinie mit SD-Dauer nicht länger als 6 Monate nach der letzten Dosis ○ Refraktär nach autologer Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Auftreten der Krankheitsprogression oder eines Rezidivs ≤12 Monate nach ASCT (bei rezidierten Patienten ist das Vorliegen von durch Biopsie bestätigtem Wiederauftreten obligatorisch)

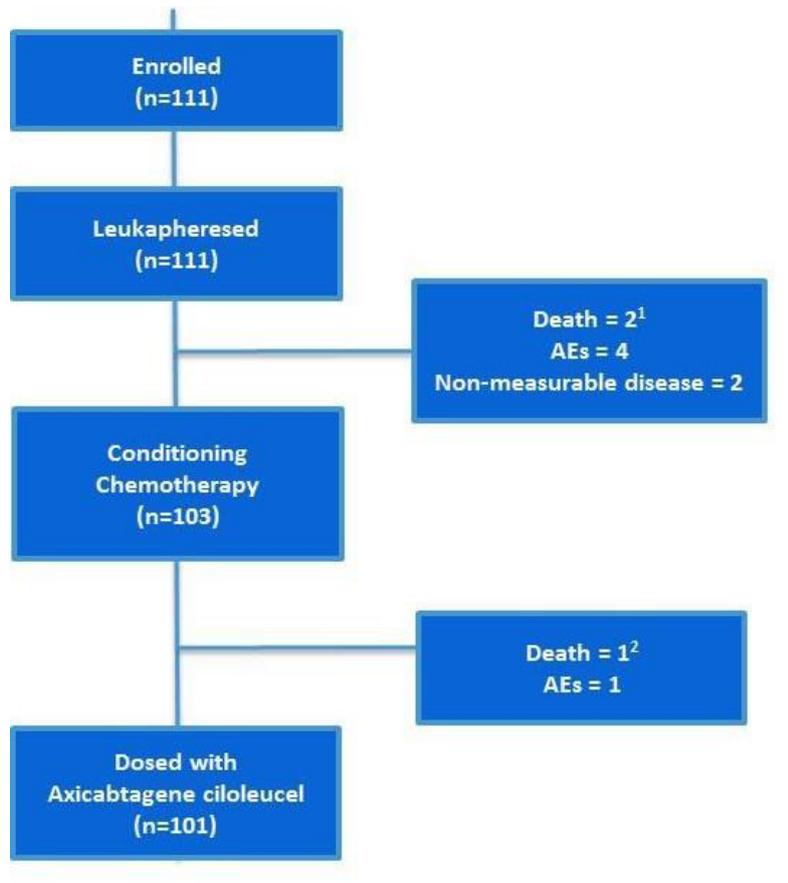
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kein Ansprechen oder Rezidiv nach der letzten Therapielinie einer Salvage-Therapie • Patienten mussten eine Vortherapie erhalten haben, einschließlich einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper sowie einer Chemotherapie mit Anthrazyklinen • Messbare Erkrankung nach den revidierten Kriterien der International Working Group für Ansprechen • Kein Befall oder Verdacht eines Befalls des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Lymphomen • 18 Jahre oder älter • Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 • Adäquate Funktion von Knochenmark, Nieren, Leber, Lunge und Herz <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer allogenen Stammzelltransplantation • Vorgegangene zielgerichtete Therapie gegen CD19 mit Ausnahme von Patienten, die in dieser Studie Axi-Cel erhalten haben und für eine erneute Behandlung infrage kommen • Vorgegangene Therapie mit einem chimären Antigen-Rezeptor (CAR) oder einer anderen genetisch modifizierten T-Zell-Therapie • Vorliegen einer Infektion (bakterielle, virale oder Pilzinfektion), die unkontrolliert ist oder intravenöse Antibiotika-Behandlung benötigt • Vorgeschichte oder Vorliegen einer Störung des ZNS wie z. B. Anfallsleiden, zerebrovaskuläre Ischämie/Hämorrhagie, Demenz, Erkrankungen des Kleinhirns oder jegliche Autoimmunerkrankung mit Beteiligung des ZNS <p>Mit dem Beginn der Leukapherese galt der Patient als eingeschlossen.</p> <p>Die Studie wurde in 24 Studienzentren (23 in den USA und 1 in Israel) durchgeführt.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Der Screening-Zeitraum begann an dem Tag, an dem der Patient die Einwilligung für die Teilnahme an der Studie unterschrieben hatte. Zusätzlich zu den Einschlusskriterien durften die Patienten keine Anzeichen einer klinisch signifikanten Infektion haben. Mit dem Beginn der Leukapherese galt der Patient als eingeschlossen.</p> <p>Die Konditionierungsphase fing an Tag -5 an und dauerte bis zur geplanten Gabe von Axi-Cel an Tag 0.</p> <p>Alle Patienten wurden nach der Infusion von Axi-Cel für die Beobachtung und das Management von unerwünschten Ereignissen (UE) für mindestens 7 Tage hospitalisiert. Die nachfolgenden Studienvisiten werden in Woche 2 (± 2 Tage), Woche 4 (± 3 Tage), im Monat 2 (± 1 Woche) und Monat 3 (± 1 Woche) durchgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Es wurde ein langfristiges Follow-up für die Beurteilung des Krankheitsstatus sowie des Überlebens geplant. Die Visiten fanden anfangs alle 3 Monate bis zum Monat 18 statt. Ab dann werden die Visiten alle 6 Monate bis 5 Jahre und schließlich jährlich für max. 15 Jahre stattfinden.</p> <p>Die Zeit (Median) zwischen der Leukapherese und der Lieferung des Produktes zum Studienzentrum betrug 17 Tage (Spanne: 14 bis 51 Tage). Die Zeit (Median) von der Leukapherese bis zur Infusion des Medikamentes lag bei 23 Tagen (Spanne: 15 bis 72 Tage).</p>
5	Studienziel	<p>Primäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit von Axi-Cel mithilfe der objektiven Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) bei Patienten mit Chemotherapie-refraktärem aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) (DLBCL, PMBCL und TFL) <p>Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Axi-Cel sowie anderen Endpunkten
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR nach Beurteilung des Prüfarztes <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) nach Beurteilung des Prüfarztes • Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) nach Beurteilung des Prüfarztes • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • ORR-, DOR- und PFS-Bewertung durch den zentralen Begutachter • Auftreten unerwünschter Ereignisse • Auftreten signifikanter Laborabweichungen • Inzidenz und Persistenz von Antikörpern gegen Axi-Cel oder Antikörper gegen bovines Serumalbumin • Konzentrationen und Persistenz von CAR-T-Zellen in Serumproben • Spiegel und Persistenz von Zytokinen in Serumproben • Patientenanteil mit einem positiven RCR-Bluttest • Merkmale des Produktes und der Exposition, einschließlich der gewichtsadjustierten Dosis von Axi-Cel, des Transduktionsverhältnisses, der Gesamt-CAR-T-Zellen, der Gesamt-T-Zellen, des CD4/CD8-Verhältnisses und der T-Gedächtniszellen
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	Es sollten ca. 72 Patienten in der Kohorte 1 und mindestens 20 Patienten in der Kohorte 2 eingeschlossen werden. Das einarmige Design der Studie wurde so

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>geplant, dass die Verbesserung der ORR durch einen Vergleich zwischen den Patienten der Studie und einer historischen Kontrollgruppe messbar ist. Angesichts der Stichprobengröße hat die Studie eine mindestens 90%ige Power, um mit einem einseitigen Alpha von 0,025 zwischen einer aktiven Therapie mit einer echten Ansprechrate von 40% im Vergleich zu einer Therapie mit einer Ansprechrate von 20% oder weniger unterscheiden zu können.</p> <p>Die ORR für Kohorte 1 sollte mit einem einseitigen Alpha von 0,022 getestet werden und die ORR in der gepoolten Analyse des Modified Intention to Treat (mITT)-Analyse-Sets sollte mit einem einseitigen Alpha von 0,0075 getestet werden.</p> <p>Interimanalyse</p> <p>Die IA1-Futility-Analyse wurde durchgeführt, nachdem 20 Patienten 3 Monate nach der Behandlung mit Axi-Cel beobachtet wurden. Da die Kriterien für die Futility nicht erfüllt wurden, wurde die Studie fortgesetzt.</p> <p>Die IA2-Wirksamkeits- und Safety-Analyse sollte durchgeführt werden, wenn 50 Patienten in der Kohorte 1 des mITT-Analysis-Sets bereits die Infusion von Axi-Cel bekommen haben und 3 Monate beobachtet wurden.</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Nicht zutreffend.</p> <p>Die Patienten wurden je nach Erkrankung Kohorte 1 (DLBCL) oder Kohorte 2 (PMBCL und TFL) zugewiesen.</p>
9	Verblindung	ZUMA-1 ist eine offene Studie. Weder die Studienteilnehmer noch die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	<p>IA1</p> <p>Die IA1-Futility- und Safety-Analyse sollte durchgeführt werden, wenn 20 Patienten in der Kohorte 1 des mITT-Analysis-Sets bereits die Infusion von Axi-Cel bekommen haben und 3 Monate beobachtet wurden. Die Futility-Analyse basierte auf einer Rho- (Parameter 0,35) Beta-Ausgabefunktion. Ausgehend von dieser Grenze würde ein p-Wert >0,393 das Futility-Kriterium erfüllen. Die Analysegrenze basierte auf einer normalen Approximation des Binomientests. Die Futility-Analyse sollte mit einem exakten Binomientest durchgeführt werden. Unter der Nullhypothese lag die Wahrscheinlichkeit bei 63%, auf die Futility-Analyse verzichten zu können. Werden die Futility-Kriterien erfüllt oder Sicherheitsbedenken festgestellt, könnte das</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Data Safety Monitoring Board (DSMB) eine Änderung der Studiendurchführung empfehlen. Das Futility-Kriterium wurde bei IA1 nicht erfüllt und das DSMB empfahl, die Studie wie geplant fortzusetzen.</p> <p>IA2</p> <p>Die IA2-Wirksamkeits- und Safety-Analyse sollte durchgeführt werden, wenn 50 Patienten in der Kohorte 1 des mITT-Analysis-Sets bereits die Infusion von Axi-Cel bekommen haben und 3 Monate beobachtet wurden. Diese Interimanalyse basiert auf einer Pocock-Grenze der Alpha-Ausgabefunktionen der Lan-DeMets-Familie. Der für die Bewertung der Wirksamkeit in IA2 verwendete Alpha-Wert betrug 0,017. Unter der Alternativhypothese lag die Wahrscheinlichkeit bei 84%, dass die Kriterien für die Wirksamkeit erfüllt werden.</p> <p>Primäre Analyse</p> <p>Die primäre Analyse von Kohorte 1 sollte durchgeführt werden, wenn 72 Patienten in der Kohorte 1 des mITT-Analysis-Sets 6 Monate lang beobachtet wurden. Die Pocock-Grenze der Alpha-Ausgabefunktion von Lan-DeMets wurde verwendet, um das Alpha-Niveau zwischen IA2 und der Primäranalyse von Kohorte 1 zuzuordnen. Bei der Primäranalyse von Kohorte 1 wurde ein nominales einseitiges Alpha von 0,011 verwendet, um die Wirksamkeit zu testen. Die Kohorte 1 erfüllte den Studienendpunkt zum Zeitpunkt der IA2 und daher wurde die geplante primäre Inferenzanalyse der Kohorte 1 nicht durchgeführt.</p> <p>Die Primäranalyse und die Inferenztests der Kohorten 1 und 2 sollten durchgeführt werden, wenn 92 Patienten (72 Patienten in der Kohorte 1 des mITT-Analysis-Sets und 20 Patienten in der Kohorte 2 des mITT-Analysis-Sets) bereits die Infusion von Axi-Cel bekommen haben und 6 Monate beobachtet wurden. Das nominelle einseitige Alpha, das verwendet wurde, um die Wirksamkeit in diesem kombinierten Set zu testen, betrug 0,0075.</p>
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>111 Patienten wurden in der Studie eingeschlossen. 101 Patienten erhielten die Behandlung mit Axi-Cel. Die Nachbeobachtung der Patienten dauert bis zu 15 Jahre. Nach dem ersten Datenschnitt wurden die Daten von 101 Patienten ausgewertet. Für die Endpunkte ORR und DOR wurde die Sensitivitätsanalyse unter der Verwendung des vollständigen Analyse-Sets durchgeführt.</p> <p>Zehn Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, haben keine Infusion von Axi-Cel erhalten. Acht Patienten haben die konditionierende Chemotherapie nicht erhalten (2 Patienten sind verstorben, 4 Patienten konnten aufgrund von UE nach der Leukapherese nicht weiter behandelt werden, 2 Patienten wiesen eine nicht-messbare Erkrankung vor der Behandlung auf). Zwei Patienten haben die konditionierende Chemotherapie,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aber nicht Axi-Cel erhalten (1 Patient ist verstorben, 1 Patient wies nach der Chemotherapie UE auf, aufgrund denen eine Gabe von Axi-Cel nicht möglich war). Es wurden insgesamt 19 Protokollabweichungen bei 17 Patienten berichtet. Die häufigste Abweichung war, dass der PET-CT-Scan nicht innerhalb von 28 Tagen vor der Chemotherapie zur Lymphodepletion durchgeführt wurde.</p> <p>Die Einnahme von Begleitmedikation wurde per Protokoll ausgeschlossen. Jedoch wurde eine Einnahme zwischen der Leukapherese und der Infusion mit Axi-Cel nicht als wichtige Abweichung betrachtet, da diese als prophylaktisch oder medizinisch notwendig angesehen wurde. Glukokortikosteroide haben zwei Patienten 7 Tage vor der Leukapherese und 5 Patienten 5 Tage vor der Infusion von Axi-Cel erhalten. Vier Patienten haben zunächst nicht den Einschlusskriterien entsprochen.</p> <p>S. Abbildung 92</p>
13	Rekrutierung	<p>Der Datenschnitt für die Primäranalyse fand am 27.01.2017 statt.</p> <p>Es wurde ein langfristiges Follow-up für die Beurteilung des Krankheitsstatus sowie des Überlebens geplant. Die Visiten finden für max. 15 Jahre statt.</p>
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Die Studie ZUMA-1 ist eine nicht-randomisierte Studie. Die Patienten wurden basierend auf ihrer Erkrankung Kohorte 1 (DLBCL) oder Kohorte 2 (PMBCL und TFL) zugewiesen.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Vollständiges Analyse-Set: 111 Patienten (100%) • Leukapherese Analyse-Set: 111 Patienten (100%) • Patienten, die mit Chemotherapie zur Lymphodepletion behandelt wurden: 103 Patienten (93%) • Safety-Analysis-Set: 101 Patienten (91%) • Retreatment-Safety-Analysis-Set: 9 Patienten (8%) • mITT-Analysis-Set: 101 Patienten (91%) • Retreatment-mITT-Analysis-Set: 9 Patienten (8%)
<p>a: nach TREND 2004.</p> <p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); DSMB: Data Safety Monitoring Board; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; mITT: Modified Intention to Treat; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; ORR: Objektive Ansprechrte (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PET-CT: Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin [Doxorubicin, Adriamycin], Vincristin [Oncovin[®]] und Predniso[lo]n; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>		



¹ Krankheitsprogression

² Tumorlysesyndrom, das in Verbindung mit der Chemotherapie zur Lymphodepletion steht

Abbildung 92: Flow-Chart der Patienten in der Studie ZUMA-1

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	<p>Einschlusskriterien der vergleichenden Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit r/r DLBCL und ≥ 2 vorangegangenen Therapielinien, die im DESCAR-T Register eingeschlossen wurden und für welche eine CAR-T Bestellung für Axi-Cel oder Tisa-Cel vorliegt. <p>Einschlusskriterien des Registers</p> <p><u>Retrospektiver Einschluss</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mit CAR-T behandelte Patienten, die ab dem 1. Juli 2018 während der ATU oder im Rahmen der Krankenversicherung (post-ATU oder MA) in einem teilnehmenden Zentrum bevor das Register in diesem Zentrum eingerichtet wurde betreut wurden • Lebende Patienten, die über die Erhebung ihrer Daten durch den Prüfer informiert wurden und keinen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Widerspruch gegen die Erhebung eingelegt haben, oder verstorbene Patienten, die keinen zu Lebzeiten Widerspruch gegen die Erhebung ihrer Daten eingelegt haben</p> <p><u>Prospektiver Einschluss:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für eine CAR-T Behandlung geeignete Patienten mit einer Erkrankung des Blutes in den Indikationen, die von der Krankenversicherung abgedeckt werden (im Rahmen von ATU/post-ATU oder MA) oder in einer Studie in der gleichen Indikation ab Einführung des Registers. • Patienten dessen CAR-T Indikation an einem zertifizierten Zentrum während einem HMM (Hospital Multidisciplinary Meeting) gemäß dem Erlass vom 08. August 2019 bestätigt wurde. • Patienten, die nach einer medizinischen Untersuchung in einem zertifizierten Zentrum gemäß dem Erlass vom 08. August 2019 als für eine CAR-T Behandlung geeignet eingestuft wurden. • Patienten, die noch am Leben sind, wurden über die Erhebung und Verwendung ihrer Daten informiert und haben dieser Verwendung nicht widersprochen. Verstorbene Patienten, die der Verwendung ihrer Daten zu Lebzeiten nicht widersprochen haben. <p>Ausschlusskriterien des Registers</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die nicht im französischen Sozialversicherungssystem angemeldet sind. Hinweis: Mit CAR-T behandelte Patienten, die nicht im französischen Sozialversicherungssystem angemeldet sind, werden im Register dennoch aufgeführt um die Vollständigkeit der Aufzeichnungen über die CAR-T Behandlungen in Frankreich zu gewährleisten
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Im Rahmen der vergleichenden Analyse werden Patienten aus dem DESCAR-T Register, die mit Axi-Cel behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Tisa-Cel behandelt wurden, betrachtet.</p> <p>Im Rahmen des Registers werden alle CAR-T Therapien betrachtet, die Wahl der CAR-T Therapie erfolgt dabei nach Maßgabe des Arztes.</p>
5	Studienziel	<p>Ziel der vergleichenden Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich von Axi-Cel und Tisa-Cel in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem (R/R) DLBCL anhand RWE aus dem in Frankreich verpflichtenden Register DESCAR-T. <p>Primäre Ziele des Registers</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des Gesamtüberlebens von Patienten, die für eine CAR-T Therapie geeignet sind und im Register eingeschlossen wurden. <p>Sekundäre Ziele des Registers</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit von CAR-T Zellen im real-life Setting anhand der objektiven Ansprechrates,

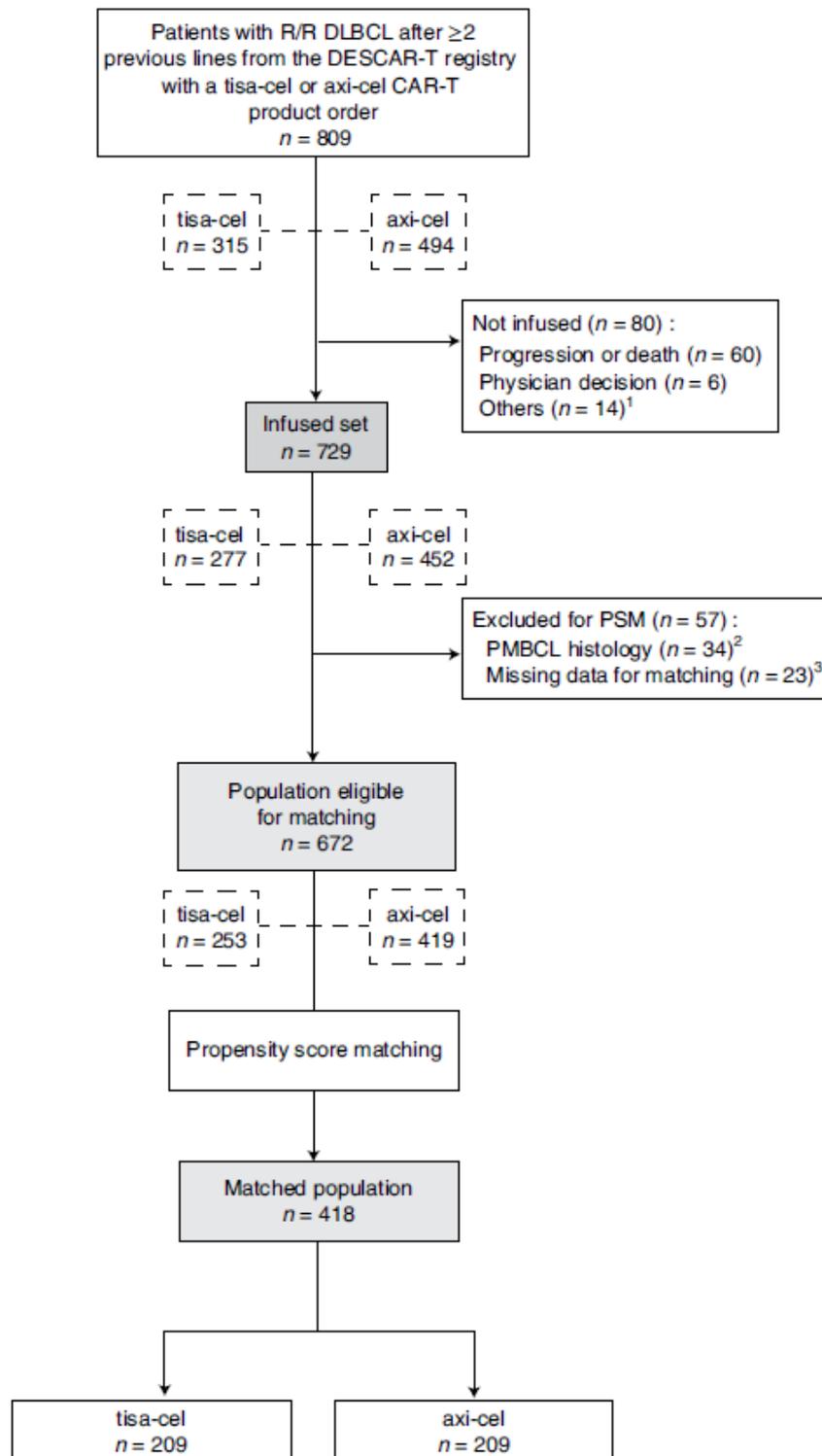
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dem progressionsfreien Überleben und der Dauer des Ansprechens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Überlebensraten ab Durchführung der CAR-T Behandlung für alle behandelten Patienten • Beschreibung des Kurz- und Langzeit Sicherheitsprofils von Patienten, die mit CAR-T Zellen behandelt wurden • Beschreibung der für eine CAR-T Therapie geeigneten Population, einschließlich vorheriger Therapielinien, die der Eignung zur Behandlung mit CAR-T Zellen vorausgehen • Messung der Entwicklung der Lebensqualität von Patienten, die mit CAR-T behandelt wurden (QLQ-C30 Fragebogen) • Beschreibung der Zeiträume der verschiedenen Phasen in Bezug auf Eignung und Produktion • Beurteilung des Einflusses der Zeit bis zur Verabreichung auf die Krankheitsbekämpfung durch Messung der Rate des fehlenden Ansprechens auf die Verabreichung von CAR-T Zellen nach der Bestellung • Beschreibung der Gründe für Untauglichkeit einer CAR-T-Therapie post-HMM (Hospital Multidisciplinary Meeting)
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Endpunkt der vergleichenden Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS ab Infusion gemäß Prüfarzt <p>Sekundäre Endpunkte der vergleichenden Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS ab Infusion und ab CAR-T-Bestellung • ORR und CRR gemäß Lugano 2014 • DOR • Verträglichkeit <p>Primärer Endpunkt des Registers</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS gemessen ab Feststellung der Eignung definiert als Zeit zwischen HMM und Tod jeglicher Ursache <p>Sekundäre Endpunkte des Registers</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (definiert als vollständiges oder partielles Ansprechen) nach drei Monaten und durch Beurteilung des Prüfarztes nach den folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Lymphom: PET, Scan, klinisches Ansprechen - ALL: zytologische/molekulare Remission - Myelom: IMWG, klinisch, PET Ansprechen, MRD • OS gemessen ab CAR-T Behandlung definiert als Zeit zwischen CAR-T Infusion und Tod jeglicher Ursache • PFS gemessen ab Feststellung der Eignung definiert als Zeit zwischen HMM und Progression oder Tod • PFS gemessen ab CAR-T Behandlung definiert als Zeit zwischen CAR-T Infusion und Progression oder Tod • Dauer des Ansprechens definiert als Zeit zwischen Zeitpunkt des ersten Ansprechens (vollständig oder partiell) und Progression oder Tod

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität: Unterschied im Score des QLQ-C30 zwischen Baseline (vor Infusion) und zum Zeitpunkt der Follow-up Visite nach CAR-T Infusion • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse gemäß ASBMT Guidelines und CTCAE 5.0 • Auftreten anderer bösartiger Erkrankungen • Auswirkungen auf Schwangerschaften nach CAR-T-Behandlung: Auftreten fetaler und neonataler Anomalien • Anzahl der Todesfälle • Charakteristika der geeigneten Patienten • Eignung und Dauer der Herstellung • Misserfolgsrate bei der Verabreichung von CAR-T-Zellen nach Bestellung • Gründe für Untauglichkeit post-HMM (off-label use, Allgemeinzustand des Patienten, Kinetik der Erkrankung, unkontrollierte Infektion, usw.) <p>Explorative Endpunkte des Registers</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Beschreibung der Brückentherapien • Biologische Angaben • Andere Therapien vor und nach der CAR-T-Behandlung (einschließlich einer erneuten CAR-T-Behandlung mit Details zu ICD (International Common Denomination) außer im Rahmen einer klinischen Studie) • CAR-T Persistenz gemäß den verfügbaren Daten • Prädiktive Faktoren des Ergebnisses der CAR-T-Therapie • Zusammensetzung der Infusionen unter Wahrung der Vertraulichkeit der Daten der einzelnen Hersteller
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	<p>Es handelt sich um eine Registerstudie, bei der keine Fallzahl im Vorfeld festgelegt wurde.</p> <p>Folgendes wurde bzgl. Rekrutierung, Datenerhebung, Follow-up, Datenbank-Stopp und Reports im Rahmen des Registers festgelegt:</p> <p>Rekrutierungsphase (retro- und prospektiv): 01. Juli 2018 bis 31. Dezember 2022</p> <p>Follow-up und Datenerhebungsphase: bis zu 15 Jahre Follow-up des letzten eingeschlossenen Patienten, d. h. 31. Dezember 2037. Dieser Datenerhebungszeitraum kann verlängert werden, wenn der Wissenschaftliche Ausschuss beschließt, die Rekrutierungsphase über 4,5 Jahre hinaus zu verlängern.</p> <p>Datenbank-Stopp und Finaler Report: im Jahr nach dem Enddatum der Datenerhebung, d. h. Veröffentlichung des Abschlussberichts bis zum 31. Dezember 2038. Dieses</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Datum kann je nach dem tatsächlichen Datum, an dem die Rekrutierungen enden, nach hinten verschoben werden.</p> <p>Verwendung der Daten: Bis 5 Jahre nach dem Ende der Rekrutierungsphase werden Jahresberichte über die Studie verfasst, danach gibt es alle 5 Jahre einen Bericht und schließlich einen Abschlussbericht. Sekundäre Analysen können auf Antrag der Partner durchgeführt werden, nachdem der Wissenschaftliche Ausschuss den Antrag genehmigt hat.</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Nicht zutreffend.</p> <p>Es handelt sich um eine Registerstudie.</p> <p>Für die vergleichende Analyse wird Propensity-Score-Matching verwendet um potenzielle Verzerrungen durch Nichtrandomisierung zu minimieren.</p>
9	Verblindung	<p>Es handelt sich um eine Registerstudie. Weder die Studienteilnehmer noch die Prüfärzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.</p>
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.</p>
11	Statistische Methoden	<p>Im Rahmen der vergleichenden Analyse werden folgende statistische Methoden angewendet:</p> <p>Propensity-Score-Matching</p> <p>Mittels Propensity-Score wird ein 1:1 Matching ohne Zurücklegen der Patienten aus dem Axi-Cel Arm und der Patienten aus dem Tisa-Cel Arm durchgeführt. Im multivariaten logistischen Regressionsmodell zur Berechnung der Propensity-Score wurden folgende Kovariablen berücksichtigt: Alter, Geschlecht, LDH, CRP, Zeit zwischen letzter Behandlung und Infusion, ECOG, Ann Arbor stage, Anzahl vorheriger Therapielinien vor CAR-T, Brückentherapie und Ansprechen darauf, vorherige Stammzelltransplantation, Tumormasse bei Lymphodepletion, Zentrum und Diagnose.</p> <p>Anhand SMD wird die Vergleichbarkeit der Kovariablen zwischen den Behandlungsarmen überprüft. Es werden Werte <0,1 angestrebt.</p> <p>IPTW (Inverse Probability of Treatment Weighting)</p> <p>Mittels Gewichtung anhand Propensity-Scores wird die Verteilung der Kovariablen in den Behandlungsarmen balanciert. Dabei werden dieselben Kovariablen berücksichtigt und die Vergleichbarkeit ebenfalls anhand SMD überprüft. Diese Analyse stellt eine Sensitivitätsanalyse zum Propensity-Score-Matching dar.</p> <p>Weitere Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss aller Patienten mit mind. einem fehlenden Wert bei mind. einer Kovariable • Multiple Imputation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bivariates Cox-Modell zur Anpassung an restliches Ungleichgewicht des aaIPI nach dem Matching, um den Zusammenhang zwischen CAR-T Produkt und Ergebnis zu bewerten • Propensity-Score-Matching Analyse mit OS ab CAR-T Bestellung statt ab Infusion • Berechnung des E-Werts
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>809 Patienten mit R/R DLBCL nach ≥ 2 Therapielinien, für die eine Axi-Cel (n=494) oder Tisa-Cel (n=315) Bestellung vorlag, wurden aus dem DESCAR-T-Register für die vergleichende Analyse eingeschlossen.</p> <p>Davon haben 80 Patienten keine Infusion erhalten (Progression oder Tod n=60, Entscheidung des Arztes n=6, andere n=14).</p> <p>Somit gehen 729 Patienten mit Infusion in das Infusion-Set ein (Axi-Cel n=452; Tisa-Cel n=277).</p> <p>Davon waren 57 Patienten nicht geeignet für das Matching (PMBCL n=34 und $\geq 25\%$ fehlende Werte in den Matchingvariablen n=23).</p> <p>Somit verbleiben 672 im Analyse-Set before Matching (Axi-Cel n=419; Tisa-Cel n=253).</p> <p>418 Patienten konnten gematcht werden und befinden sich im after Matching Analyse-Set (Axi-Cel n=209; Tisa-Cel n=209).</p> <p>S. Abbildung 93</p>
13	Rekrutierung	<p>In der vergleichenden Analyse wurden Daten von 809 Patienten mit r/r DLBCL nach ≥ 2 vorangegangenen Therapielinien verwendet, die im Register DESCAR-T zwischen Dezember 2019 und Oktober 2021 in 23 französischen Zentren registriert wurden und für welche eine CAR-T Bestellung für Axi-Cel oder Tisa-Cel vorlag.</p> <p>Rekrutierungsphase des Registers (retro- und prospektive): 01. Juli 2018 bis 31. Dezember 2022</p> <p>Datenerhebung des Registers</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenerhebung anhand eCRF: Ennov und möglicherweise eine Schnittstelle mit der EBMT-Makrosoftware • Quelle der historischen Daten: <ul style="list-style-type: none"> - Verfügbare Daten in den medizinischen oder pharmazeutischen Unterlagen der Patienten - gesammelte Daten im EBMT-Register <p><u>Retrospektive Phase:</u> ab 01. Juli 2018 Datenerhebung bei Patienten, die für den Beginn einer Behandlung infrage kommen, einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die die zuvor im Rahmen einer ATU, MA und Artikel 48 bei Eröffnung des Registers im Zentrum behandelt wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Verstorbene Patienten, die zwischen dem 01. Juli 2018 und der Eröffnung des Registers mit einer CAR-T Therapie behandelt wurden (ohne zu Lebzeiten der Verwendung ihrer Daten widersprochen zu haben) <p><u>Prospektive Phase:</u> die Patienten werden erfasst, sobald sie identifiziert sind und sobald das Register vor Ort eingerichtet ist. Die Daten werden nach jedem Patientenbesuch oder in Blöcken von mehreren Besuchen - je nach Organisation der Zentren - in den e-CRF eingegeben und basieren auf den in der Patientenakte und den Apothekenakten verfügbaren Daten. Diese Daten müssen spätestens 180 Tage nach dem Datum der CAR-T Bestellung erhoben werden. Die Daten zur Lebensqualität werden in Echtzeit mit dem Fragebogen QLQ-C30 erhoben.</p>
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Das DESCAR-T Register erfasst alle mit CAR-T behandelten Patienten in Frankreich und liefert somit RWE Daten, die in der vergleichenden Analyse verwendet werden. Die Wahl der CAR-T Therapie trifft der behandelnde Arzt. Um potenzielle Verzerrungen aufgrund der fehlenden Randomisierung auszugleichen, wird bei den vergleichenden Analysen von Axi-Cel und Tisa-Cel die Methode des Propensity-Score-Matchings angewendet.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	<p>Im Rahmen der vergleichenden Analyse werden folgende Analyse-Sets definiert:</p> <p>Alle Patienten (Axi-Cel und Tisa-Cel zusammen):</p> <ul style="list-style-type: none"> Order-Set: 809 Patienten Infusion-Set: 729 Patienten <p>Getrennt nach Behandlungsarmen (Axi-Cel und Tisa-Cel):</p> <ul style="list-style-type: none"> Before Matching: 419 Patienten im Axi-Cel Arm und 253 Patienten im Tisa-Cel Arm After Matching: jeweils 209 Patienten im Axi-Cel Arm und Tisa-Cel Arm
<p>a: nach TREND 2004.</p> <p>aaIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index (Age Adjusted International Prognostic Index); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); CRP: C-reaktives Protein; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); DSMB: Data Safety Monitoring Board; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; LDH: Laktat-Dehydrogenase; mITT: Modified Intention to Treat; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PET-CT: Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin [Doxorubicin, Adriamycin], Vincristin [Oncovin[®]] und Predniso[lo]n); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); Tisa-Cel: Tisagenlecleucel; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>		



¹ Produktionsfehler (n=3), unkontrollierte Infektion (n=3), wartet auf Infusion (n=3), Entscheidung des Patienten (n=1), Leukapherese fehlgeschlagen (n=1), akutes Koronarsyndrom (n=1), maligne Begleiterkrankung (n=1) und Progression einer anderen bösartigen Erkrankung (n=1)

² Patienten mit PMBCL wurden ausgeschlossen, da Tisa-Cel für PMBCL keine Zulassung hat.

³ Patienten mit $\geq 25\%$ fehlenden Werten in den Matchingvariablen wurden für das Matching ausgeschlossen.

Abbildung 93: Flow-Chart der Patienten in der vergleichenden Analyse zum Register DESCAR-T

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Für die einarmige, unkontrollierte Studie (ZUMA-1), wird auf eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte verzichtet. Bei einarmigen Studien wird per se von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Für das Register DESCAR-T und die darauf basierende vergleichende Analyse ist im Folgenden die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte

Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T

Studie: DESCAR-T

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation zur vergleichenden Analyse des Registers DESCAR-T	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht erforderlich, da keine randomisierte Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die vergleichenden Analysen basieren auf dem Register DESCAR-T, in dem alle Daten offen erhoben wurden und keine Verblindung der Endpunkterheber stattfand.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht erforderlich, da keine randomisierte Studie.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die vergleichenden Analysen basieren auf dem Register DESCAR-T, in dem alle Daten offen erhoben wurden und keine Verblindung der Endpunkterheber stattfand.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht erforderlich, da keine randomisierte Studie.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR/CRR)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die vergleichenden Analysen basieren auf dem Register DESCAR-T, in dem alle Daten offen erhoben wurden und keine Verblindung der Endpunkterheber stattfand.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht erforderlich, da keine randomisierte Studie.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DOR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die vergleichenden Analysen basieren auf dem Register DESCAR-T, in dem alle Daten offen erhoben wurden und keine Verblindung der Endpunkterheber stattfand.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht erforderlich, da keine randomisierte Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die vergleichenden Analysen basieren auf dem Register DESCAR-T, in dem alle Daten offen erhoben wurden und keine Verblindung der Endpunkterheber stattfand.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht erforderlich, da keine randomisierte Studie.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („Full-Analysis-Set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
