

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

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

Stand: 13.05.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	31
4.2.1 Fragestellung.....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	61
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	62
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	66
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	67
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	67
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	72
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	74

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	74
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	74
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	74
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	75
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	75
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	75
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	78
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	78
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	78
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	78
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	79
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	79
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	80
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	81
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	81
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	81
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	81
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	82
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	83
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	85
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	85
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	88
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	88
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotential auf Studienebene.....	111
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	112
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen	112
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	159
4.3.2.3.3.3	Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen	170
4.3.2.3.3.4	Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen	178
4.3.2.3.3.5	Bestes Ansprechen – weitere Untersuchungen.....	190
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	192
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	213
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	242
4.3.2.4	Ergebnisse aus anwendungsbegleitenden Datenerhebungen, Beobachtungs- und Registerstudien (RWD).....	243
4.3.2.4.1	Systematischer Literaturreview (SLR) und Meta-Analyse	243
4.3.2.4.1.1	Methodik des systematischen Literaturreview	243
4.3.2.4.1.2	Statistische Analysen	244
4.3.2.4.1.3	Resultierender Studienpool und Studienpopulation	245
4.3.2.4.1.4	Ergebnisse aus dem SLR und der Meta-Analyse	247
4.3.2.4.1.4.1	Objektive Ansprechrate (ORR)	247

4.3.2.4.1.4.2	Vollständiges Ansprechen (CR)	248
4.3.2.4.1.4.3	Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS)	249
4.3.2.4.1.4.4	Neurotoxizität	251
4.3.2.4.1.4.5	CRS.....	252
4.3.2.4.1.4.6	Gegenüberstellung der RWD-Analyse mit den Ergebnissen der Studie ZUMA-1.....	253
4.3.2.4.2	EBMT-Register	254
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	255
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	255
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	255
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	259
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	260
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	260
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	260
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	262
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	262
4.6	Referenzliste.....	263
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		268
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		271
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		273
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		278
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		291
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		305

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: Ergebnisse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)	25
Tabelle 4-4: Ergebnisse des historischen Vergleichs der Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1	27
Tabelle 4-5: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Tabelle 4-6: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 4-7: Subgruppen für die Endpunkte der Studie ZUMA-1	53
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	70
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71

Tabelle 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	73
Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	73
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	75
Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	76
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	76
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	76
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	77
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	79
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	79
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	80
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	80
Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen.....	86
Tabelle 4-36: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-1, mITT-Analyse-Set).....	91
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-1, Full-Analysis-Set).....	95
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1, SCHOLAR-Evaluable-Set ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG-Status 2-4 oder fehlend).....	98

Tabelle 4-42: Delivery Time (Tage) für mITT-Analysis-Set.....	105
Tabelle 4-43: Delivery Time (Tage) für Full-Analysis-Set	105
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Patienten für den indirekten Vergleich – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-1 vs. SCHOLAR)	109
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	112
Tabelle 4-46: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen.....	112
Tabelle 4-47: Ergebnisse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)	113
Tabelle 4-48: Sensitivitätsanalyse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)	117
Tabelle 4-49: Übersicht über die Todesfälle der mit Axi-Cel behandelten Patienten – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)	122
Tabelle 4-50: Übersicht über die Todesfälle der in die Studie eingeschlossenen Patienten – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)	123
Tabelle 4-51: Ergebnisse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)	123
Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)	127
Tabelle 4-53: Übersicht über die Todesfälle der mit Axi-Cel behandelten Patienten – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)	132
Tabelle 4-54: Übersicht über die Todesfälle der in die Studie eingeschlossenen Patienten – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)	133
Tabelle 4-55: Ergebnisse für OS – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend; Survival Set)	133
Tabelle 4-56: Ergebnisse für OS – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend; Full-Analysis-Set) ...	135
Tabelle 4-57: Standardisierte Schätzer für die Überlebensraten – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [mITT-Analysis-Set; Data Cut-off: 11. August 2018] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)	138
Tabelle 4-58: Standardisierte Schätzer für die Überlebensraten – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [Full-Analysis-Set; Data Cut-off: 11. August 2018] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)	140
Tabelle 4-59: Standardisierte Schätzer für die Überlebensraten – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [mITT-Analysis-Set; Data Cut-off: 11. August 2021] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)	141
Tabelle 4-60: Standardisierte Schätzer für die Überlebensraten – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [Full-Analysis-Set, Data Cut-off: 11. August 2021] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)	144

Tabelle 4-61: Standardisierter Vergleich des OS – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [mITT-Analyse-Set; Data Cut-off: 11. August 2018] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend).....	146
Tabelle 4-62: Standardisierter Vergleich des OS: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [mITT-Analyse-Set; Data Cut-off: 11. August 2018] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend).....	147
Tabelle 4-63: Standardisierter Vergleich des OS – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [Full-Analysis-Set; Data Cut-off: 11. August 2018] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend).....	149
Tabelle 4-64: Standardisierter Vergleich des OS: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [Full-Analysis-Set; Data Cut-off: 11. August 2018] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend).....	150
Tabelle 4-65: Standardisierter Vergleich des OS – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [mITT-Analyse-Set; Data Cut-off: 11. August 2021] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend).....	152
Tabelle 4-66: Standardisierter Vergleich des OS: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [mITT-Analyse-Set; Data Cut-off: 11. August 2021] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend).....	153
Tabelle 4-67: Standardisierter Vergleich des OS – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [Full-Analysis-Set; Data Cut-off: 11. August 2021] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend).....	155
Tabelle 4-68: Standardisierter Vergleich des OS: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [Full-Analysis-Set; Data Cut-off: 11. August 2021] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend).....	156
Tabelle 4-69: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen.....	159
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set).....	159
Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set).....	165
Tabelle 4-72: Operationalisierung von „Objektive Ansprechrate“ – weitere Untersuchungen.....	170
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrate“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set).....	171

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Zeit von der Axi-Cel-Infusion bis zum ersten objektiven Ansprechen“ – weitere Untersuchungen (Patienten mit einem ORR im mITT-Analysis-Set)	172
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrate“ – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)	172
Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrate“ – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend).....	173
Tabelle 4-77: Standardisierte Schätzer für ORR und CR – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [mITT] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend).....	175
Tabelle 4-78: Standardisierte Schätzer für ORR und CR – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [FAS] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend).....	176
Tabelle 4-79: Standardisierter Vergleich von ORR und CR – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [mITT] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend).....	177
Tabelle 4-80: Standardisierter Vergleich von ORR und CR – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [FAS] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend).....	178
Tabelle 4-81: Operationalisierung von „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen.....	179
Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen (Patienten im mITT-Analysis-Set mit ORR)	180
Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen (Patienten im Full-Analysis-Set mit ORR)	185
Tabelle 4-84: Operationalisierung von „Bestes Ansprechen“ – weitere Untersuchungen.....	190
Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Bestes Ansprechen“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)	191
Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Bestes Ansprechen“ – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)	192
Tabelle 4-87: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen.....	193
Tabelle 4-88: Übersicht über die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	195
Tabelle 4-89: Übersicht über die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)	196
Tabelle 4-90: Übersicht über die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	197
Tabelle 4-91: Übersicht über die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set).....	198

Tabelle 4-92: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 10\%$) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	199
Tabelle 4-93: Ergebnisse für häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	203
Tabelle 4-94: Ergebnisse für häufige SUE nach PT (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set).....	205
Tabelle 4-95: Ergebnisse zu CRS-Ereignissen (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	206
Tabelle 4-96: Ergebnisse zu neurologischen Ereignissen (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	207
Tabelle 4-97: Ergebnisse zu Zytopenien (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	208
Tabelle 4-98: Ergebnisse zu Infektionen (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	210
Tabelle 4-99: Ergebnisse für die Untersuchung auf Antikörper gegen FMC63 – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	211
Tabelle 4-100: Ergebnisse zu Herzerkrankungen (Inzidenz $\geq 5\%$ und >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set).....	212
Tabelle 4-101: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate der SUE (Safety-Analysis-Set).....	235
Tabelle 4-102: Subgruppenanalyse für UE von speziellem Interesse (Safety-Analysis-Set)	236
Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate der SUE (Full-Analysis-Set).....	239
Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse für UE von speziellem Interesse (Full-Analysis-Set)....	240
Tabelle 4-105: Liste der eingeschlossenen Studien	242
Tabelle 4-106: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien aus dem SLR.....	246
Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrate“ – RWD-Analyse.....	247
Tabelle 4-108: Ergebnisse für „vollständiges Ansprechen“ – RWD-Analyse.....	248
Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ und „Progressionsfreies Überleben“ – RWD-Analyse vs. ZUMA-1	249
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Neurotoxizität – RWD-Analyse	251
Tabelle 4-111: Ergebnisse für CRS – RWD-Analyse.....	252
Tabelle 4-112: Gegenüberstellung der RWD-Analyse mit den Ergebnissen der Studie ZUMA-1	253
Tabelle 4-113: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	260
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	291
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZUMA-1 (Kohorte 1 und 2).....	293

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die gepoolte Analyse
SCHOLAR-1 300

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für Studie <Studienbezeichnung> 306

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets	26
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Abbildung 4: Studiendesign ZUMA-1	103
Abbildung 5: Studienverlauf ZUMA-1	104
Abbildung 6: Flow-Charts der SCHOLAR-1	108
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets	115
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	115
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	116
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	116
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	117
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets	119
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets	119
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets	120
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)	120
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets	121
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets	125
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – DLBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	125
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	126

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	126
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	127
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse).....	129
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – DLBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse).....	129
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse).....	130
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse).....	130
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse).....	131
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für OS – SCHOLAR Survival Set OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)	135
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für OS – SCHOLAR Survival FAS.....	137
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für OS (Cut-off-Datum ZUMA-1: 11. August 2018) – Patienten des mITT-Sets (ZUMA-1) und des Survival Sets (SCHOLAR-1)	147
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für OS (Cut-off-Datum ZUMA-1: 11. August 2018) – Patienten des FAS (ZUMA-1) und des Survival FAS (SCHOLAR-1).....	150
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für OS (Cut-off-Datum ZUMA-1: 11. August 2021) – Patienten des mITT-Sets (ZUMA-1) und des Survival Sets (SCHOLAR-1)	153
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für OS (Cut-off-Datum ZUMA-1: 11. August 2021) – Patienten des FAS (ZUMA-1) und des Survival FAS (SCHOLAR-1).....	156
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets	162
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets	162
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	163
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	163
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	164
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	164
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets	167
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets	167

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets	168
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets	168
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets	169
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets	169
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets	182
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets	182
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	183
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Bewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	183
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	184
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysis-Sets	184
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets	187
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets	187
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets	188
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Bewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets	188
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets	189
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets	189
Abbildung 57: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; mITT) (Teil 1)	214
Abbildung 58: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; mITT) (Teil 2)	215
Abbildung 59: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; mITT) (Teil 3)	216
Abbildung 60: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; FAS) (Teil 1)	217

Abbildung 61: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; FAS) (Teil 2)	218
Abbildung 62: Subgruppenanalyse zu Progressionsfreies Überleben (mITT) (Teil 1)	219
Abbildung 63: Subgruppenanalyse zu Progressionsfreies Überleben (mITT) (Teil 2)	220
Abbildung 64: Subgruppenanalyse zu Progressionsfreies Überleben (FAS) (Teil 1)	221
Abbildung 65: Subgruppenanalyse zu Progressionsfreies Überleben (FAS) (Teil 2)	222
Abbildung 66: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (mITT) (Teil 1)	223
Abbildung 67: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (mITT) (Teil 2)	224
Abbildung 68: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (mITT) (Teil 3)	224
Abbildung 69: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (FAS) (Teil 1)	225
Abbildung 70: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (FAS) (Teil 2)	226
Abbildung 71: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (FAS) (Teil 3)	226
Abbildung 72: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (mITT) (Teil 1).....	227
Abbildung 73: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (mITT) (Teil 2).....	228
Abbildung 74: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (mITT) (Teil 3).....	228
Abbildung 75: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (FAS) (Teil 1).....	229
Abbildung 76: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (FAS) (Teil 2).....	230
Abbildung 77: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (FAS) (Teil 3).....	230
Abbildung 78: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (mITT) (Teil 1).....	231
Abbildung 79: Subgruppenanalyse zu Dauer der Ansprechens (mITT) (Teil 2).....	232
Abbildung 80: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (mITT) (Teil 3).....	232
Abbildung 81: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (FAS)(Teil 1).....	233
Abbildung 82: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (FAS) (Teil 2).....	234
Abbildung 83: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (FAS) (Teil 3).....	234
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurven für OS und PFS basierend auf den RWD-Analysen aus dem SLR	250
Abbildung 85: Flow-Chart der Patienten in der Studie ZUMA-1	299
Abbildung 86: Flow-Chart der Patienten in der Studie SCHOLAR-1	304

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel
BR	Bestes Ansprechen (Best Response)
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CD	Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation)
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
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
CTG	Cancer Trials Group
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
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

Abkürzung	Bedeutung
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life)
ICE	Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPD	Individuelle Patientendaten
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRCCS	Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico
ITT	Intention to Treat
i.v.	Intravenös
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LCI	Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval)
LYSARC	French Lymphoma Academic Research Organization
MC/IA	Mayo Clinic and University of Iowa
MDACC	MD Anderson Cancer Centers
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modified Intention to Treat
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
NA	Nicht verfügbar (Not Available)
n. b.	Nicht berechnet

Abkürzung	Bedeutung
NCI	National Cancer Institute
NCIC	National Cancer Institute of Canada
ND	Nicht erhoben (Not Done)
NE	Nicht auswertbar (Not Evaluable)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NOS	Newcastle-Ottawa-Skala
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
OR	Objektives Ansprechen/Dauer des Ansprechens (Objective Response/Ongoing Response)
ORR	Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate)
ORS	Andauerndes Ansprechen (Ongoing Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PASS	Post-Authorisation Safety Study
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
R	Rituximab
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin [Doxorubicin, Adriamycin], Vincristin [Oncovin [®]] und Predniso[lo]n
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Ansprechrates (Response Rate)
RWD	Real World Data
SCT	Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematischer Literaturreview
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA)
SPORE	Specialized Program of Research Excellence

Abkürzung	Bedeutung
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
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UCI	Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)
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

Axicabtagen-Ciloleucel (im Folgenden bezeichnet als „Axi-Cel“) wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

Axi-Cel wurde durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden am 23. August 2018 zugelassen. Der Zusatznutzen von Axi-Cel gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a (1) S. 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist laut G-BA nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2). Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

Der Zusatznutzen von Axi-Cel für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien wurde durch den G-BA am 2. Mai 2019 bewertet. Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf hat der G-BA auf Basis der Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Zulassungsstudie Studie ZUMA-1 einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Der Beschluss des G-BA wurde bis zum 15. Mai 2022 befristet, da die Behandlung mit Axi-Cel einen neuartigen Therapieansatz darstellt, dessen langfristige Effekte zum damaligen Zeitpunkt, insbesondere hinsichtlich einer potenziellen Heilung der Patienten, nicht vollumfänglich beurteilt werden konnten.

Ziel dieser erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf ist somit neben der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axi-Cel auch die Bewertung der langfristigen Effekte von Axi-Cel bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, insbesondere hinsichtlich einer potenziellen Heilung der Patienten.

Mit der Wiedereinreichung des Dossiers werden zudem die folgenden Auflagen der Befristung adressiert:

„Für die erneute Nutzenbewertung sollen die Ergebnisse der ZUMA-1 Studie nach 60 Monaten (5 Jahren) anhand eines Berichts, welcher Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf für die FAS-Population vollständig abbildet, eingereicht werden.“

- Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Studie ZUMA-1 nach 60 Monaten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf für die Full-Analysis-Set (FAS)-Population dargestellt. Darüber hinaus werden die Ergebnisse für die Intention to Treat (ITT)-Population dargestellt.

„Hinsichtlich eines indirekten Vergleiches sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit auch unter Berücksichtigung einer sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelten Daten- und Informationslage ein indirekter Vergleich gegenüber den 60-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie herangezogen werden kann.“

- Hinsichtlich eines indirekten Vergleichs stellt nach wie vor der historische Vergleich der 24-Monats-Daten mit den patientenindividuellen Daten der Studie SCHOLAR-1 (historische Kontrolle: retrospektive, internationale Multi-Kohorten-Studie) die bestverfügbare Evidenz dar. Zusätzlich wird im Dossier ein historischer Vergleich der 60-Monats-Daten der Studie ZUMA-1 mit der Studie SCHOLAR-1 durchgeführt. Weitere relevante Studien, die einen historischen Vergleich mit den 60-Monats-Daten der Studie ZUMA-1 ermöglichen, liegen nicht vor.

„Darüber hinaus 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 und beispielsweise Informationen zu verabreichten Folgetherapien nach Anwendung von Axi-Cel liefern könnte.“

- Seit der Zulassung von Axi-Cel durch die EMA am 23. August 2018 und der bereits am 18. Oktober 2017 erfolgten Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) wird die Sicherheit und Wirksamkeit von Axi-Cel im Rahmen der beiden PASS (Post-Authorisation Safety Study)-Registerstudien (European Society for Blood and Marrow Transplantation [EBMT], Center for International Blood and Marrow Transplant Research [CIBMTR]), sowie in zahlreichen weiteren anwendungsbegleitenden Datenerhebungen und Beobachtungsstudien erfasst. Die Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Axi-Cel in der Versorgungspraxis wurden in einem systematischen Literaturreview (SLR) und einer Meta-Analyse untersucht und werden in einem gesonderten Abschnitt 4.3.2.4 dargestellt.

Datenquellen

Die für die Neubewertung von Axi-Cel vorgelegte Evidenz umfasst die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie ZUMA-1 nach 60 Monaten sowie der einarmigen zulassungsrelevanten Analyse SCHOLAR-1 (historische Kontrolle: retrospektive, internationale Multi-Kohorten-Studie). SCHOLAR-1 wurde durchgeführt und als zulassungsrelevant eingestuft, um die Ergebnisse der Studie ZUMA-1 mittels eines historischen

Vergleichs auf einer soliden Datenbasis zu interpretieren. Zusätzlich werden als ergänzende Evidenz die Ergebnisse eines SLR und einer darauf basierenden Meta-Analyse, sowie die Ergebnisse der europäischen PASS-Registerstudie des EBMT zusammenfassend dargestellt. Als Datenquellen dienen die entsprechenden Studienberichte bzw. technischen Reports 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 <u>einer</u> 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 ^a	
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^b

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
<p>a: Gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Der Vergleich gegenüber einer zVT entfällt somit.</p> <p>b: 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); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</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 ^a	
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^b

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
<p>a: Gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Der Vergleich gegenüber einer zVT entfällt somit.</p> <p>b: 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); SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

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 bzw. des offenen, einarmigen retrospektiven Studiendesigns der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 sowie der fehlenden Randomisierung wird entsprechend der Dossievorlage auf eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte verzichtet. Bei nicht-randomisierten Studien wird per se von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Der historische Vergleich zwischen den Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1 basiert auf den jeweils patientenindividuellen Daten der beiden Studien. Die betrachteten Patientenpopulationen sind nach dem Ausschluss der Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 2-4, bzw. unbekanntem ECOG-PS, sowie der primär refraktären Patienten aus der Studie SCHOLAR-1 hinreichend ähnlich. Mit dem aktuellen Datenschnitt der Studie ZUMA-1 liegen zudem 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. Auf Basis der 60-Monats-Daten der Studie ZUMA-1 und basierend auf den Ergebnissen des historischen Vergleichs lassen sich unter Berücksichtigung der Evidenzstufe der Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1, bei Vorliegen ausreichend großer Effekte, Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ableiten.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Bezüglich der Wirksamkeit bestätigen die mit der Wiedereinreichung des Dossiers vorgelegten Daten zum 60-Monate-Follow-up (Datenschnitt vom 11. August 2021) die bereits bei der Ersteinreichung überzeugenden Ergebnisse für die Therapie mit Axi-Cel und ermöglichen eine Beurteilung hinsichtlich der langfristigen Effekte und 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]) (siehe Tabelle 4-3), was insbesondere vor dem Hintergrund der stark vorbehandelten Patientenpopulation mit einer ansonsten sehr schlechten Prognose eine nachhaltige und bisher nicht beobachtete Verbesserung des therapielevanten Nutzens

darstellt. Das mediane Gesamtüberleben für das Modified Intention to Treat (mITT)-Analysis-Set in der Studie ZUMA-1 liegt bei 25,8 Monaten [12,8; NE]. In der Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Studie ZUMA-1 zeigt sich ein stabiles Plateau (siehe Abbildung 1), das auf ein Langzeitüberleben der Patienten hindeutet. Patienten, die auf eine Therapie mit Axicel ansprechen, haben ab dem ca. 16. Monat nach Behandlung kein besonders erhöhtes Risiko mehr zu versterben. Es gibt somit anhand des Gesamtüberlebens keine Anzeichen dafür, dass die Erkrankung nach einer gewissen Zeit rezidiert. Bei einem großen Teil der Patienten kann somit von einer Heilung ausgegangen werden.

Tabelle 4-3: 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]
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>					
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 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 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					

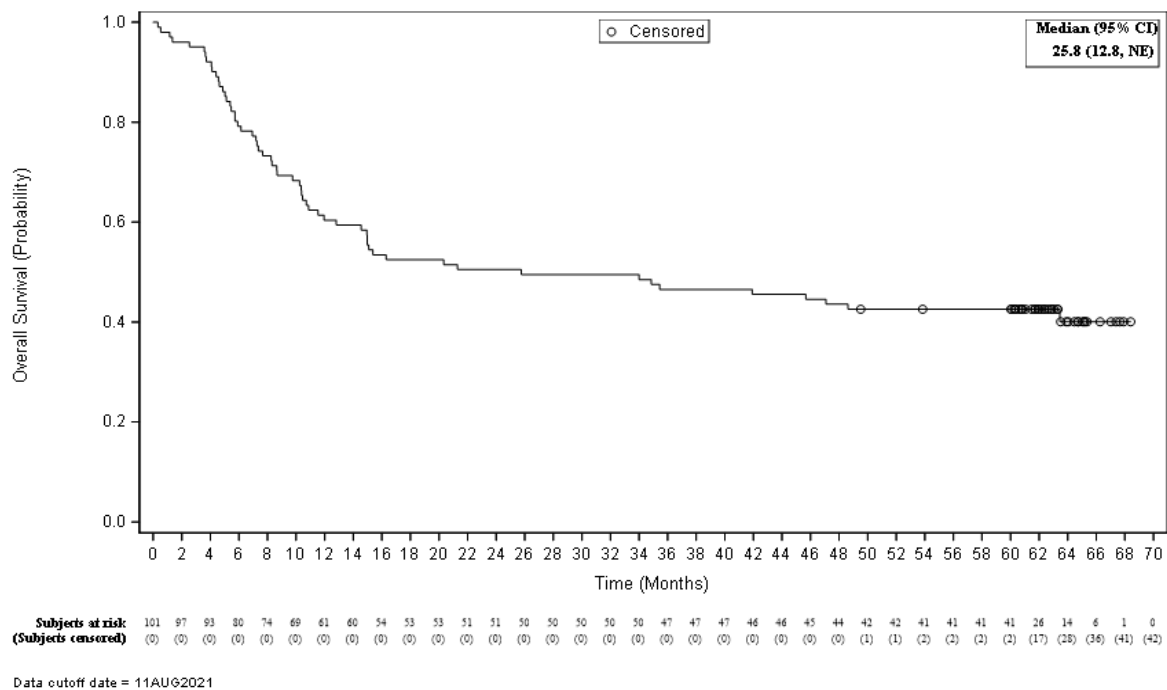


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets

mITT: Modified Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Der historische Vergleich mit den Ergebnissen der Studie SCHOLAR-1 zeigt dementsprechend einen deutlichen Vorteil von Axi-Cel bezüglich des Gesamtüberlebens. In der bewertungsrelevanten Population der Studie SCHOLAR-1 lag die 24-Monats-Überlebensrate im standardisierten Vergleich bei lediglich 12%. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 4,3 Monaten. Im Vergleich dazu lag die 24-Monats-Überlebensrate in der Studie ZUMA-1 bei 50% und das mediane Gesamtüberleben lag bei 23,5 Monaten. Demnach war das Mortalitätsrisiko unter Axi-Cel im Vergleich zu den in SCHOLAR-1 erhobenen Daten statistisch signifikant um 69% reduziert, das Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)] lag demnach bei 0,31 [0,21; 0,44]; p-Wert < 0,0001. Auch unter Bezugnahme auf die 60-Monats-Überlebensrate der Studie ZUMA-1 von 43% und einer Überlebensrate von 12% in der Studie SCHOLAR-1 (in der Studie SCHOLAR-1 fand ab dem 24. Monat nur noch eine eingeschränkte Datenerhebung statt, was zu einer möglichen Überschätzung der Überlebensrate und somit zu einer Verzerrung zuungunsten von Axi-Cel führt) liegt ein erheblicher Vorteil im standardisierten Vergleich vor (HR: 0,35 mit 95%-KI: [0,24; 0,50]; p < 0,0001). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben stellen eine bisher nie dagewesene dramatische Verbesserung der Prognose für die Patienten dar.

Auch die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf eine Therapie mit Axi-Cel ist statistisch signifikant um ein Vielfaches höher im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Studie SCHOLAR-1. So zeigten 83,2% der Patienten in der Studie ZUMA-1 ein Ansprechen auf die Therapie mit Axi-Cel, 58,4% der Patienten sogar ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR). In der SCHOLAR-1 konnte hingegen nur für 33,9% der Patienten ein Ansprechen auf die jeweilige Therapie beobachtet werden, ein CR sogar nur für 15,2% der

Patienten (siehe Tabelle 4-4). Der Behandlungsunterschied ist anhand des Odds Ratio jeweils statistisch signifikant und beschreibt einen dramatischen Effekt zugunsten der Therapie mit Axi-Cel (Odds Ratio [95%-KI]: 5,39 [3,00; 9,77] bzw. 7,16 [3,85; 13,42], jeweils mit einem p-Wert <0,0001, d. h. dass die Chance für ein Ansprechen nach objektiven Ansprechraten (Objective Response Rate, ORR) bzw. CR unter der Behandlung mit Axi-Cel um das 5,39- bzw. 7,16-fache erhöht ist im Vergleich zur den Ergebnissen der Studie SCHOLAR-1). Für die Patienten, die unter Axi-Cel in der Studie ZUMA-1 ein CR erreichten, spiegelt sich die enorme Wirksamkeit der Therapie auch in den Analysen zum Gesamtüberleben wider. So waren 24 Monate nach der Therapie mit Axi-Cel noch fast 80% (76,3%) der Patienten mit CR am Leben und unter Beobachtung. In der Studie ZUMA-1 zeigt sich darüber hinaus, dass das Ansprechen über die Kohorten 1 und 2 hinweg konsistent ist; 4 von 5 Patienten sprechen auf die Behandlung mit Axi-Cel an.

Tabelle 4-4: Ergebnisse des historischen Vergleichs der Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1

Parameter	ZUMA-1 mITT (N=98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=161)	Hazard Ratio [95%-KI]
Medianes OS, Monate	23,5 [11,5; NE]	4,3 [4,0; 5,5]	
24-Monats-Überlebensrate	0,50 [0,40; 0,59]	0,12 [0,07; 0,17]	0,31 [0,21; 0,44]
60-Monats-Überlebensrate	0,43 [0,33; 0,52]	0,12 [0,07; 0,17] ^a	0,35 [0,24; 0,50] ^a
	ZUMA-1 mITT (N=98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Ansprechen (N=165)	Odds Ratio [95%-KI]
Objektive Ansprechraten, % 24-Monats-Daten	83,2	33,9	5,39 [3,00; 9,77]
Vollständiges Ansprechen, % 24-Monats-Daten	58,4	15,2	7,16 [3,85; 13,42]
a: Der Vergleich zwischen ZUMA-1 mit dem Datenschnitt zum 11. August 2021 und der SCHOLAR-1 ist hochverzerrt, da in der Studie SCHOLAR-1 nach dem 24. Monat nur noch eine eingeschränkte Datenerhebung stattfand. KI: Konfidenzintervall; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluatable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)			

Bei einer solch großen Effektstärke hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere des Gesamtüberlebens, lässt sich auch auf Basis einarmiger Studien und eines historischen Vergleichs ein Zusatznutzen ableiten. „Wenn z. B. von einer Erkrankung bekannt ist, dass sie nach Diagnosestellung innerhalb kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode führt, und in Fallserien beschrieben wird, dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben, so wird ein solcher dramatischer Effekt ausreichend für die Ableitung eines Nutzens sein können.“ Die vorliegende Therapiesituation ist mit der aus dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodenpapier geschilderten vergleichbar. Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien führt die Erkrankung innerhalb kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode, während ein großer Teil der

Patienten nach einer Therapie mit Axi-Cel langfristig überlebt. Die im historischen Vergleich beobachteten Effekte hinsichtlich der Mortalität und des Ansprechens sind auf dem Niveau von 1% statistisch signifikant, das Odds Ratio liegt im Bereich von 7 und höher, daher können die beobachteten Ergebnisse als dramatisch angesehen werden. Diese großen Effekte sind nicht mehr allein durch die Einwirkung von möglichen Störgrößen erklärbar.

Zu den charakteristischen Nebenwirkungen gehören insbesondere das Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) sowie neurologische Ereignisse. Bei 10,9% der Patienten (11 Patienten) trat ein CRS-Ereignis mit einem Schweregrad von CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Alle Ereignisse traten innerhalb von zwei Wochen nach der Infusion von Axi-Cel auf. Mit Ausnahme von zwei UE von CTCAE-Grad 5, waren die UE reversibel. Bei 30,7% der Patienten (31 Patienten) trat ein neurologisches Ereignis von Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 auf. Alle neurologischen Ereignisse waren reversibel, mit Ausnahme einer anhaltenden Gedächtnisstörung von CTCAE-Grad 1. 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 beobachteten Nebenwirkungen sollten dabei immer im Kontext des Therapieeffekts, der eine potenzielle Heilung der Patienten umfasst, betrachtet werden.

Bei der Beurteilung des Sicherheitsprofils ist zu berücksichtigen, dass seit Beginn der Zulassungsstudie ZUMA-1 und den dargestellten Ergebnissen der Kohorte 1 und 2 wesentliche Fortschritte beim Management der unerwünschten Ereignisse erzielt wurden. Da die unerwünschten Ereignisse bei der Therapie mit Axi-Cel in der Regel in den ersten Tagen und Wochen nach Gabe auftreten, resultiert das hier beschriebene Sicherheitsprofil noch aus dem Management der unerwünschten Ereignisse entsprechend dem Studienprotokoll von vor über fünf Jahren. Seitdem wurden umfangreiche Maßnahmen zur Qualitätssicherung etabliert und zunehmend Erfahrung in den behandelnden Kliniken mit der Therapie mit Axi-Cel gesammelt.

Daten aus der Versorgungspraxis, die seit der Zulassung von Axi-Cel (EMA 2018, FDA 2017) im Rahmen der beiden PASS-Registerstudien (EBMT, CIBMTR), sowie in zahlreichen weiteren anwendungsbegleitenden Datenerhebungen und Beobachtungsstudien in großem Umfang erhoben werden, bestätigen die Sicherheit und Wirksamkeit von Axi-Cel. Die dargestellte Meta-Analyse auf Basis eines SLR mit Daten für über 1.700 Patienten sowie der aktuelle Statusbericht zum EBMT-Register mit 341 Patienten deuten zudem auf ein verbessertes Management der unerwünschten Ereignisse 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.

Enthalten in der Meta-Analyse auf Basis des SLR ist auch eine Studie 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 zur Studie von Bethge et al. (2022) berichtet die Ergebnisse für insgesamt 356 Patienten, die mit Axi-Cel (173 Patienten) oder

Tisagenlecleucel (183 Patienten) an 21 deutschen Zentren zwischen November 2018 und April 2021 behandelt wurden. Für Axi-Cel bestätigte sich dabei das in 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 Daten aus der Versorgungspraxis bestätigen auch die Wirksamkeit von Axi-Cel. Zwar stellen die Ergebnisse der Studie ZUMA-1 mit einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren die aussagekräftigsten Daten für ein langfristiges Überleben der Patienten dar, die Ergebnisse für das mediane OS und der Anteil der Patienten mit einem vollständigen Ansprechen sind mit der Versorgungspraxis allerdings bereits vergleichbar. In der GLA/DRST-Registerstudie hatten 74% der Patienten ein objektives Ansprechen und 42% der Patienten ein vollständiges Ansprechen auf die Behandlung mit Axi-Cel. Axi-Cel ist in der deutschen Therapielandschaft angekommen und der Einsatz von Chimärer Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zelltherapien nach mindestens zwei Vortherapien ist entsprechend der DGHO-Leitlinie in dieser Situation derzeitiger Standard. Mit Axi-Cel ist somit eine effektive und sichere Therapie verfügbar.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Vor der Einführung von CAR-T standen für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien nur unzureichend wirksame und verträgliche Therapieoptionen zur Verfügung. Die eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten in den späteren Therapielinien spiegeln sich in einer schlechten Prognose wider. Die Ergebnisse der Studie ZUMA-1 nach 60 Monaten zeigen nun, dass Patienten mit Axi-Cel eine realistische Chance auf eine Heilung der Erkrankung haben, in einer ansonsten in der Regel nicht mehr kurativen Therapiesituation. Die Überlebensrate in der Studie ZUMA-1 lag nach 60 Monaten bei 42,6%. In der Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben zeigt sich nach wie vor ein stabiles Plateau. Patienten, die ein langfristiges komplettes Ansprechen auf Axi-Cel zeigen, haben kein besonders erhöhtes Risiko mehr zu versterben. Dies stellt eine nachhaltige und bisher nicht beobachtete Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Die im historischen Vergleich beobachteten großen Effekte hinsichtlich des Gesamtüberlebens sind nicht mehr allein durch die Einwirkung von möglichen Störgrößen erklärbar. Das Mortalitätsrisiko nach 24 Monaten war unter Axi-Cel im Vergleich zu den in SCHOLAR-1 erhobenen Daten statistisch signifikant um 69% reduziert (HR: 0,31 mit 95%-KI: [0,21; 0,44]; p-Wert <0,0001). Auch unter Bezugnahme der 60-Monats-Überlebensrate der Studie ZUMA-1 von 43% und einer ab dem 24. Monat standardisierten Überlebensrate von 12% für die Studie SCHOLAR-1 (in der Studie SCHOLAR-1 fand ab dem 24. Monat nur noch eine eingeschränkte Datenerhebung statt, was zu einer möglichen Überschätzung der Überlebensrate und somit zu einer Verzerrung zuungunsten von Axi-Cel führt) liegt ein erheblicher Vorteil im standardisierten Vergleich vor (HR: 0,35 mit 95%-KI: [0,24; 0,50]; p<0,0001).

Zu den charakteristischen Nebenwirkungen nach der Anwendung von Axi-Cel gehören CRS sowie neurologische Ereignisse. 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. Ergebnisse aus der Versorgungsrealität zeigen, dass zunehmend Erfahrung in den behandelnden Kliniken mit der Therapie mit Axi-Cel gesammelt wird und sich das Management der unerwünschten Ereignisse verbessert. Demnach wird insbesondere das Auftreten dieser Ereignisse in schwereren Graden (Grad 3 oder höher) im Vergleich zur Studie ZUMA-1 seltener beobachtet. Die beobachteten Nebenwirkungen sollten dabei immer im Kontext einer potenziellen Heilung der Patienten betrachtet werden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Axi-Cel für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien 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.

Axi-Cel wurde erstmals durch die EMA als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden am 23. August 2018 zugelassen. Der Zusatznutzen von Axi-Cel gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a (1) S. 11 SGB V und § 12 VerfO des G-BA als belegt [1, 2]. Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist laut G-BA nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2) [1]. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

Der Zusatznutzen von Axi-Cel für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien wurde durch den G-BA am 2. Mai 2019 erstmals bewertet. Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf hat der G-BA auf Basis der Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Zulassungsstudie ZUMA-1 einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt [3]. Der Beschluss des G-BA wurde aus folgenden sachlichen Gründen nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V bis zum 15. Mai 2022 befristet:

„Die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel stellt einen neuartigen Therapieansatz dar, dessen langfristige Effekte, insbesondere hinsichtlich einer potentiellen Heilung der Patienten, derzeit nicht vollumfänglich beurteilt werden können. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden, weitergehende Evidenz zu langfristigen Effekten von Axi-Cel für patientenrelevante Endpunkte, welche die Fragestellung einer potentiellen Heilung der Patienten möglicherweise beantworten könnten, in die Nutzenbewertung einbeziehen zu können.“

Der G-BA benennt dazu folgende Auflagen der Befristung, die mit der Wiedereinreichung des Dossiers entsprechend adressiert werden:

„Für die erneute Nutzenbewertung sollen die Ergebnisse der ZUMA-1 Studie nach 60 Monaten (5 Jahren) anhand eines Berichts, welcher Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf für die FAS-Population vollständig abbildet, eingereicht werden.“

- Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Studie ZUMA-1 nach 60 Monaten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf für die FAS-Population dargestellt. Darüber hinaus werden die Ergebnisse für die ITT-Population dargestellt.

„Hinsichtlich eines indirekten Vergleiches sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit auch unter Berücksichtigung einer sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelten Daten- und Informationslage ein indirekter Vergleich gegenüber den 60-Monats-Daten der ZUMA-1 Studie herangezogen werden kann.“

- Hinsichtlich eines indirekten Vergleichs stellt nach wie vor der historische Vergleich der 24-Monats-Daten mit den patientenindividuellen Daten der Studie SCHOLAR-1 (historische Kontrolle: retrospektive, internationale Multi-Kohorten-Studie) die bestverfügbare Evidenz dar. Zusätzlich wird im Dossier ein historischer Vergleich der 60-Monats-Daten der Studie ZUMA-1 mit der Studie SCHOLAR-1 durchgeführt. Weitere relevante Studien, die einen historischen Vergleich mit den 60-Monats-Daten der Studie ZUMA-1 ermöglichen, liegen nicht vor.

„Darüber hinaus 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 und beispielsweise Informationen zu verabreichten Folgetherapien nach Anwendung von Axi-Cel liefern könnte.“

- 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 zahlreichen weiteren anwendungsbegleitenden Datenerhebungen und

Beobachtungsstudien erfasst. Die Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Axi-Cel in der Versorgungspraxis wurden in einem SLR und einer Meta-Analyse untersucht und werden in einem gesonderten Abschnitt 4.3.2.4 dargestellt.

Ziel dieser erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf ist somit auch die Bewertung der langfristigen Effekte von Axi-Cel bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, insbesondere hinsichtlich einer potenziellen Heilung der Patienten.

Darüber hinaus ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Axi-Cel zu bewerten. Dazu sollten laut der VerFO des G-BA vorrangig direkt vergleichende randomisierte Studien herangezogen werden, die Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem DLBCL oder PMBCL in der dritten Therapielinie oder höher untersuchen. Da für das zu bewertende Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher keine Studien durchgeführt wurden, die diese Anforderungen erfüllen, werden für die Neubewertung von Axi-Cel die Zulassungsstudie ZUMA-1 (pivotale, prospektive, offene, multizentrische, einarmige Phase II-Studie) und die zulassungsrelevante gepoolte Analyse SCHOLAR-1 (historische Kontrolle: retrospektive, internationale Multi-Kohorten-Studie) herangezogen, da diese nach wie vor die bestverfügbare Evidenz darstellen. Als unterstützende Evidenz werden Ergebnisse aus der Versorgungsrealität (Real World Data, RWD) dargestellt.

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 4-5: 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	Keine Einschränkung ^a	
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^b

a: Gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Der Vergleich gegenüber einer zVT entfällt somit.

b: 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); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-6: 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 ^a	
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^b

a: Gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Der Vergleich gegenüber einer zVT entfällt somit.

b: 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); SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 23./25. Februar 2022 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 4-5) 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 23./25. Februar 2022 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 4-6) 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 23. Februar 2022 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und [PharmNet.Bund](http://www.pharmnet-bund.de) 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 (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, IQWiG-Nutzenbewertungen, G-BA-

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

Beschlüsse, Tragende Gründe, Zusammenfassende Dokumentationen) gezielt nach Studien gesucht, die bei der Literaturrecherche oder der Studienregistersuche identifiziert wurden.

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 durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) 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 bzw. des offenen, einarmigen retrospektiven Designs der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 sowie der fehlenden Randomisierung entfällt eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte.

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.

Es wurden zwei Studien identifiziert, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten. Hierbei handelt es sich um die prospektive, nicht-randomisierte, offene einarmige Studie ZUMA-1 und die nicht-randomisierte, gepoolte retrospektive Analyse SCHOLAR-1. Das Design und die Methodik dieser Studien werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. 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

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.

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
- 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)

- Therapierefraktarität
- Vorgegangene autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT)
- Anzahl der vorgegangenen 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])

Entsprechende Daten werden ebenfalls für die zulassungsrelevante gepoolte Analyse SCHOLAR-1 erhoben:

- Art der Datenquelle
- Region
- Geschlecht
- Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Feststellung der Therapierefraktarität
- ECOG-PS
- IPI
- Erkrankungsstadium
- Anzahl der Chemotherapie-Regime
- Therapierefraktarität
- Jemals primär refraktär
- Refraktär auf jegliche zwei aufeinanderfolgenden Therapielinien
- ASCT zu jeder Zeit nach Feststellung der Therapierefraktarität
- Lymphom-Entität
- Anzahl der Chemotherapielinien und erhaltenen ASCT

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 (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.

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 [1, 4]. 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 [5].

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 [6]. Es besteht ebenfalls eine Korrelation zwischen dem PFS und der Lebensqualität bzw. einem verbesserten Gesundheitszustand [7]. 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 [8-10]. 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“* [11].

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 [5]. In der Analyse SCHOLAR-1 erfolgte die Bewertung durch den Prüfarzt gemäß den IWG 1999-

Kriterien [12]. 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 nicht erfüllten, wurden als Non-Responder eingestuft.

Das Ansprechen bzw. das Ausbleiben eines Ansprechens bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem 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 [13]. 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 [14], wohingegen Patienten, die von ihrem Progress erfahren, häufig schockiert, wütend, traurig oder verängstigt reagieren [15]. 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 [5, 16].

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-

assoziierter 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 [5, 16]. 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 [17, 18].

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 [5]. 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 [4].

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 mit Hilfe 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 Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) werden sowohl als Syndrom mit Hilfe einer für CRS spezifischen Bewertungsskala [19] 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-Systemorganklassen sowie der Preferred Terms und dem höchsten Schweregrad erfasst. Mit Hilfe 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.

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.

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.

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).

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 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.

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

SCHOLAR-1

Für die standardisierten Schätzer und die Vergleiche des Ansprechens, des vollständigen Ansprechens sowie des Gesamtüberlebens wurden ebenfalls Sensitivitätsanalysen basierend auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt.

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 mit Hilfe von Forest-Plots.

ZUMA-1

In der folgenden Tabelle 4-7 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 4-7: Subgruppen für die Endpunkte der Studie ZUMA-1

Subgruppen	Endpunkte ^a					
	OS	ORR	CR	PFS	DOR	Sicherheitsendpunkte
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
Therapierefraktärität <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

Subgruppen	Endpunkte ^a					
	OS	ORR	CR	PFS	DOR	Sicherheits- endpunkte
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
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 ^b	X
<p>a: Eine Subgruppenanalyse für den Endpunkt OS war im statistischen Analyseplan nicht präspezifiziert, wurde aber post hoc durchgeführt, eine Subgruppenanalyse für PFS wurde nicht durchgeführt.</p> <p>b: 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</p>						

Subgruppen	Endpunkte ^a					
	OS	ORR	CR	PFS	DOR	Sicherheits- endpunkte
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 Ansprechrates (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 folliculäres Lymphom						

Das Fehlen einer Kontrollgruppe erlaubt bei der ZUMA-1 keine Identifikation von möglichen Effektmodifikatoren, daher haben die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen lediglich informativen Charakter. Subgruppenanalysen werden für die SCHOLAR-1 und den indirekten Vergleich nicht berichtet, da die Aussagesicherheit des indirekten Vergleichs bereits auf Basis der Gesamtpopulation eingeschränkt ist und maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen erlaubt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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

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.

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).

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).*

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

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.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1

Detaillierte Angaben zur Studie SCHOLAR-1 und dem durchgeführten historischen Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 sind den Abschnitten 4.3.2.3.2.1 und 4.3.2.3.3 zu entnehmen. Dabei wird der historische Vergleich der 24-Monats-Daten der Studie ZUMA-1 (Datenschnitt 11. August 2018) mit den patientenindividuellen 24-Monats-Daten der Studie SCHOLAR-1 als methodisch valider angesehen und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Ergänzend wird im Dossier ein historischer Vergleich für das Gesamtüberleben auf Basis der 60-Monats-Daten der Studie ZUMA-1 (Datenschnitt 11. August 2021) und der 60-Monats-Überlebensrate in der Studie SCHOLAR-1 dargestellt.

Die retrospektive Studie SCHOLAR-1 wurde im Rahmen der Zulassung für einen Vergleich der 2-Jahresdaten mit der Studie ZUMA-1 konzipiert. Dementsprechend wurden unter anderem die Daten zum Ansprechen nur bis Monat 24 für die Analysen aufbereitet. Eine Datenerhebung darüber hinaus fand für die Studie SCHOLAR-1 bzw. in den der Studie SCHOLAR-1 zugrunde liegenden Studien nur eingeschränkt statt, beispielsweise im Rahmen des Langzeit-Follow-up der jeweiligen Studien. Die eingeschränkte Datenerhebung und insbesondere der Informationsverlust aufgrund von Zensierungen nach 24 Monaten in der Studie SCHOLAR-1 können zu einer Überschätzung der Überlebensraten und somit einer Verzerrung des historischen Vergleichs zuungunsten von Axi-Cel führen.

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 4-8: 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	Patientenindividuell Maximale Dauer von 5 Jahren	Verumarm: Axi-Cel Kontrollarm: Zweitlinien- chemotherapien nach Maßgabe des Prüfarztes 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 4-8 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 4-8 ist der 1. März 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: 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 23./25. Februar 2022 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 2 dokumentiert. Die Recherche ergab 102 Treffer, darunter waren 21 Duplikate. Alle übrigen 81 Treffer wurden anhand des Titel-/Abstractscreenings ausgeschlossen, dementsprechend wurden keine Volltexte gesichtet. Es konnte somit keine relevante Publikation identifiziert werden.

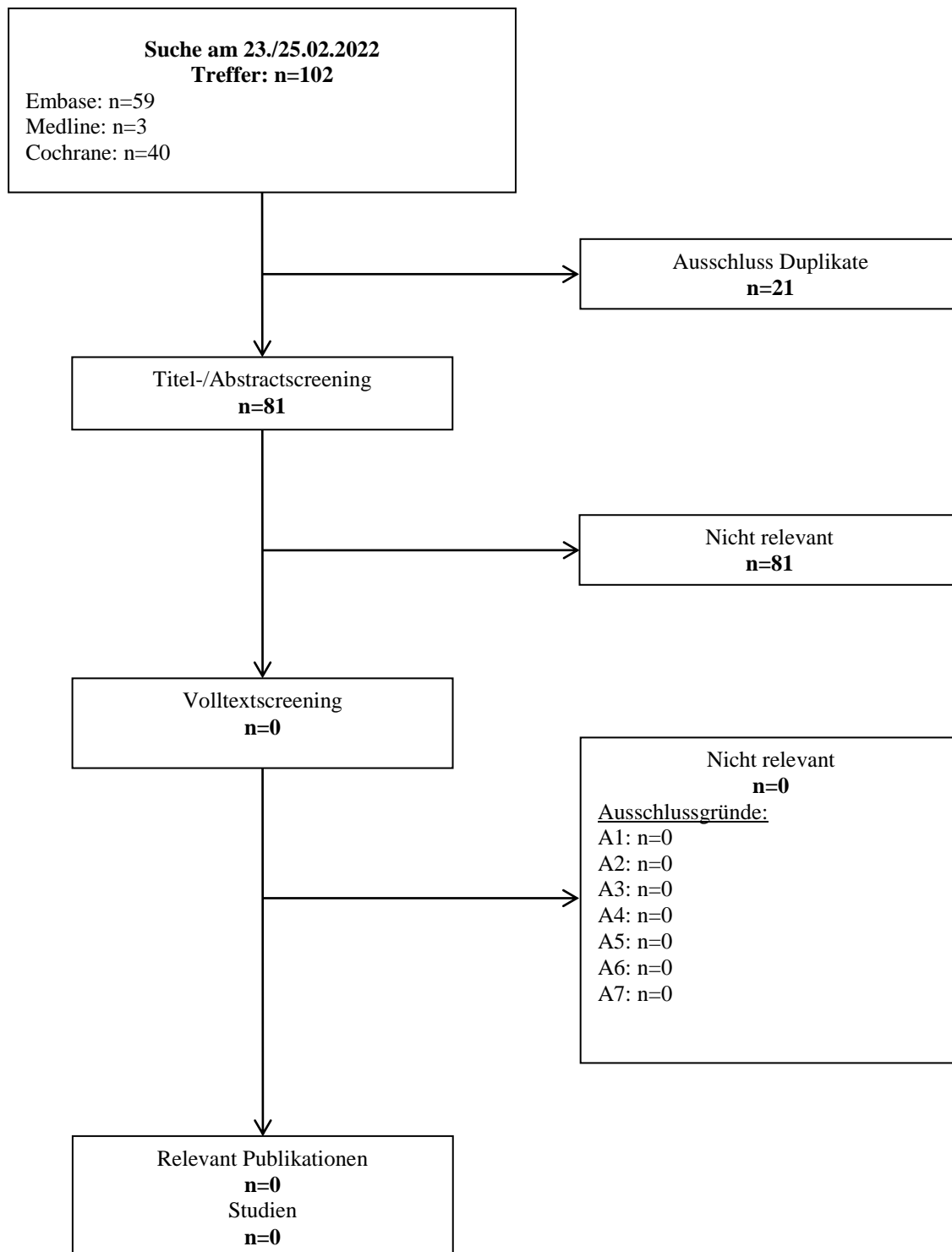


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-8) 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 4-10: 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 4-10 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 23. Februar 2022.

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 4-8) 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 4-11: 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 4-11 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 4-12: 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 4-13: 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 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
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 4-16: 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 4-17: 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 4-18: 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 4-19: 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 4-20: 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 Effektmotivatoren 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 4-21 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 4-22 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 4-22: 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 4-23: 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 4-24: 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 4-25: 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 4-26: 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 4-27: 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 4-28: 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 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.2 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 4-32: 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	Patientenindividuell Dauer 5 Jahre	Axi-Cel
ZUMA-1 (Kohorte 1 und 2) (NCT02348216)	Ja	Ja	Laufend	3 Monate ab dem Tag der Infusion Nachbeobachtung bis zu 15 Jahre	Axi-Cel
JPRN-JapicCTI-183914	Nein	Nein	Laufend	Patientenindividuell	Axi-Cel
ZUMA-9 (NCT03153462)	Nein	Ja	Laufend	Patientenindividuell Maximale Dauer von 15 Jahren	Axi-Cel
KT-US-982-5968 (Langzeit-Follow-up) (NCT05041309)	Nein	Ja	Laufend	Patientenindividuell	Axi-Cel
SCHOLAR-1 ^a	Ja	Ja	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

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); 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 4-32 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 4-32 ist der 1. März 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-32 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: 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. ^a
ZUMA-9	Keine Ergebnisse verfügbar
KT-US-982-5968 (Langzeit-Follow-up) (NCT05041309)	Keine Ergebnisse verfügbar
<p>a: Das Ausmaß des Zusatznutzens von Axi-Cel ist auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)</p>	

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 23./25. Februar 2022 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 3 dokumentiert. Die Recherche ergab 1.822 Treffer, darunter waren 369 Duplikate. Unter den übrigen 1.453 Treffern wurden im Rahmen des Titel-/Abstractscreenings 31 Treffer als möglicherweise relevant identifiziert und jeweils als Volltext gesichtet. Unter diesen wurden

7 für die Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels relevante Publikationen identifiziert; bei diesen handelt es sich um Publikationen mit Resultaten zur Studie ZUMA-1 [20-26].

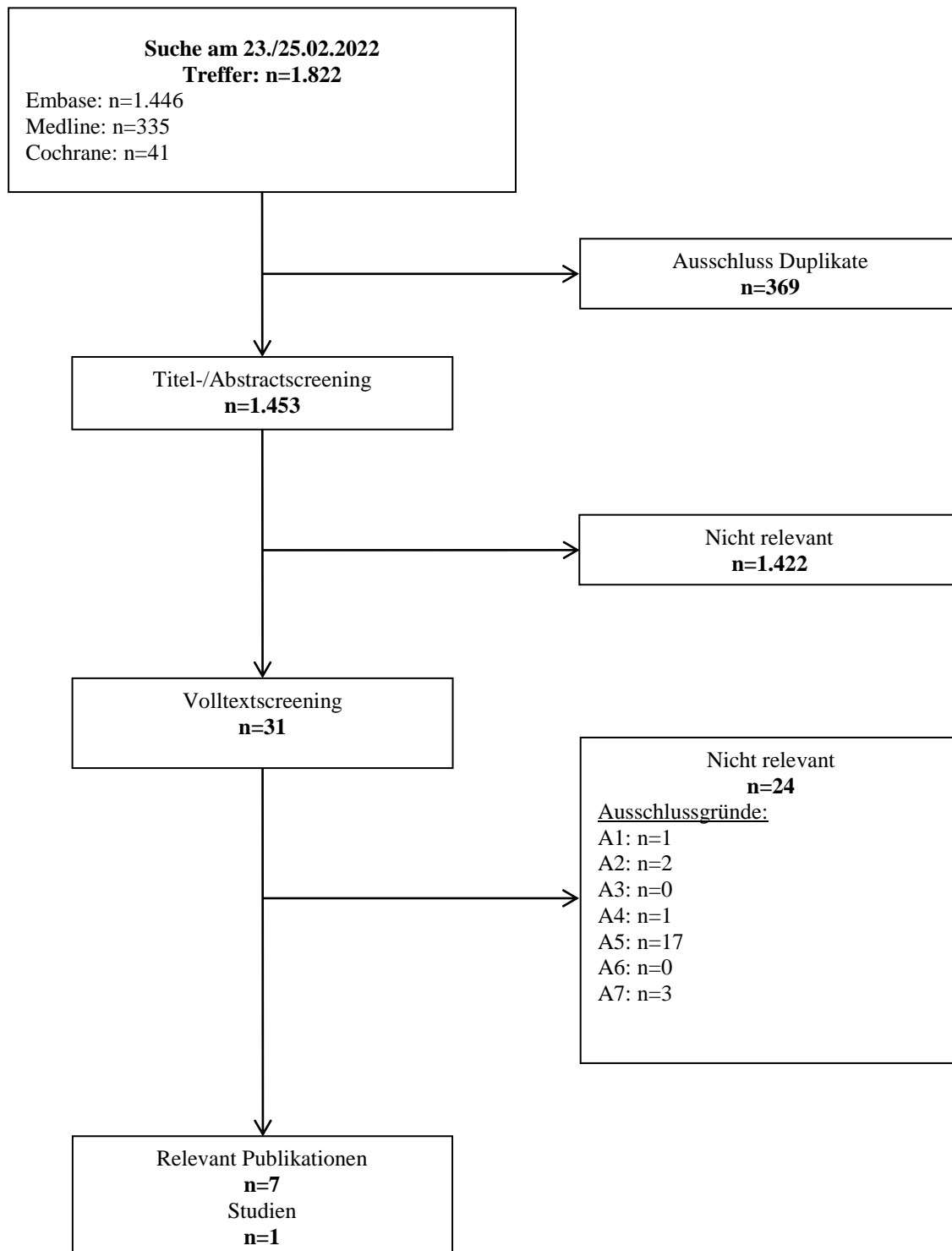


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-8) 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 4-34: 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 [27] EU-CTR [28] ICTRP [29, 30]	Ja	Ja	Abgeschlossen
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				

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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-34 ist der 23. Februar 2022.

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 4-8) 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 4-35: 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) [31] G-BA-Nutzenbewertung [16, 32]	Ja	Ja	Ja
SCHOLAR-1 ^b	G-BA-Beschluss und Tragende Gründe [3, 33] Zusammenfassende Dokumentation [34]	Ja	Nein	Nein

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
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.
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 1. März 2022.

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 4-36: 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 [35-37]	Ja [27-30]	Ja [3, 16, 20-26, 31-34]
SCHOLAR-1 ^f	Ja	Ja	Nein	Ja [36, 38, 39]	Nein	Ja [3, 16, 31-34, 40]

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).

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.

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Tabelle 4-37: 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 II- Studie	Patienten mit Chemotherapie- refraktärem aggressivem NHL (DLBCL, PMBCL und TFL)	FAS-Population: 111 Patienten ^c Intervention erhalten (mITT): 101 Patienten ^c	Screening Enrollment/Leuka- pherese Konditionierungs- phase: Tag -5 Gabe von Axi-Cel: Tag 0 Hospitalisierung: mindestens 7 Tage Nachfolgende Studiensiten: <ul style="list-style-type: none"> • Woche 2 • Woche 4 • Monat 2 • Monat 3 Follow-up: <ul style="list-style-type: none"> • 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 Weiteres Updates zum OS+UE: - 11.08.2019 - 11.08.2020 - 11.08.2021 Laufende Nachbeobachtung bis zu 15 Jahre	Primärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> • ORR Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • DOR • Bestes Ansprechen • PFS • OS • UE • SUE

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

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
SCHOLAR-1 ^b	Retrospektive, internationale Multi- Kohorten-Studie	Patienten mit Chemotherapie- refraktärem aggressivem NHL (DLBCL, PMBCL und TFL)	Daten kontrolliert von: 861 Patienten Davon auswertbar gemäß den Vorgaben für SCHOLAR-1: 165 Patienten (Ansprechen) bzw. 161/162 Patienten (Überleben) ^d	Nicht zutreffend (retrospektive Studie)	Nicht zutreffend (retrospektive Studie)	Endpunkte • RR • CRR
<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: 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>c: Beim historischen Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 haben in der FAS-Population der ZUMA-1 108 Patienten und in der mITT-Population 98 Patienten eine Intervention erhalten. Die Differenz zu N=111 bzw. N=101 ergibt sich daraus, dass zwei Patienten refraktär gegenüber der Erstlinien-Therapie waren und ein weiterer Patient, der zunächst als „Refraktär gegenüber ≥2 Therapielinien“ eingestuft wurde, in der 12-Monats-Analyse als primär refraktär eingestuft wurde.</p> <p>d: Durch den notwendigen Ausschluss der primär refraktären Patienten werden für die hier vorliegende Auswertung abweichend die Daten bezüglich des Ansprechens von insgesamt 165 Patienten und bezüglich des Überlebens von 161 bzw. 162 Patienten analysiert.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); CSR: Studienbericht (Clinical Study Report); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); FAS: Full-Analysis-Set; (m)ITT: (Modified) Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; ORR: Objektive Ansprechrates (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); RR: Ansprechrates (Response Rate); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
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).
SCHOLAR-1 ^a	Nicht zutreffend (retrospektive Studie)	---	Die Patienten wurden gemäß der zur Zeit der Erhebung bestmöglichen Therapie behandelt.

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.
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); i.v.: Intravenös

Tabelle 4-39: 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)

	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt N=101
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)
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 (SD)	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)

	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt N=101
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)
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 Erstlinien-Therapie	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)

	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt N=101
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)
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.					

	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt N=101
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; 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 folliculäres Lymphom					

Tabelle 4-40: 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)

	DLBCL N=81	TFL N=21	PMBCL N=9	DLBCL+TFL N=102	Gesamt N=111
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 (SD)	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 (2,5)	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)

	DLBCL N=81	TFL N=21	PMBCL N=9	DLBCL+TFL N=102	Gesamt N=111
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)
Therapierefraktärität, n (%)					
Gegenüber der Erstlinien-Therapie	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 Antikörpern, 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)

	DLBCL N=81	TFL N=21	PMBCL N=9	DLBCL+TFL N=102	Gesamt N=111
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)
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-Ciloleucel; 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 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1, SCHOLAR-Evaluable-Set ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG-Status 2-4 oder fehlend)

	CORAL N=119	LY12 N=5	MAYO N=36	MDACC N=1	Gesamt^a N=161
Art der Datenquelle, n (%)					
Klinische Studie	119 (100)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	124 (77,0)
Retrospektive Datenbank	0 (0)	0 (0)	36 (100)	1 (100)	37 (23,0)

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

	CORAL N=119	LY12 N=5	MAYO N=36	MDACC N=1	Gesamt^a N=161
Region, n (%)					
Nordamerika	119 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	119 (73,9)
Europa	0 (0)	5 (100)	36 (100)	1 (100)	42 (26,1)
Geschlecht, n (%)					
Männlich	81 (68,1)	3 (60,0)	21 (58,3)	1 (100)	106 (65,8)
Weiblich	38 (31,9)	2 (40,0)	15 (41,7)	0 (0)	55 (34,2)
Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Feststellung der Therapierefraktärität					
Median (Q1; Q3)	54,0 (40,0; 60,0)	39,9 (34,8; 56,6)	62,0 (43,5; 67,5)	50,0 (50,0; 50,0)	54,0 (40,0; 61,0)
Min; Max	19; 65	26; 60	21; 80	50; 50	19; 80
ECOG-PS, n (%)					
0–1	119 (100)	5 (100)	36 (100)	1 (100)	161 (100)
2–4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nicht verfügbar oder fehlt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IPI, n (%)					
Niedriges Risiko (0–1)	45 (37,8)	1 (20,0)	9 (25,0)	0 (0)	55 (34,2)
Niedrig-intermediäres Risiko (2)	40 (33,6)	1 (20,0)	13 (36,1)	0 (0)	54 (33,5)
Hoch-intermediäres bis hohes Risiko (≥3)	31 (26,1)	3 (60,0)	14 (38,9)	0 (0)	48 (29,8)
Fehlt oder unvollständig erhoben	3 (2,5)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	4 (2,5)
Erkrankungsstadium, n (%)					
I–II	43 (36,1)	1 (20,0)	8 (22,2)	0 (0)	52 (32,3)
III–IV	76 (63,9)	4 (80,0)	28 (77,8)	1 (100)	109 (67,7)
Fehlt					
Anzahl der Chemotherapie-Regime					
Median (Q1; Q3)	3,0 (3,0; 3,0)	3,0 (3,0; 7,0)	4,0 (3,0; 4,5)	3,0 (3,0; 3,0)	3,0 (3,0; 3,0)
Min; Max	3; 3	3; 9	3; 8	3; 3	3; 9

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

	CORAL N=119	LY12 N=5	MAYO N=36	MDACC N=1	Gesamt^a N=161
Therapierefraktärität, n (%)					
Refraktär auf ≥ 2 Therapielinien	92 (77,3)	5 (100)	23 (63,9)	1 (100)	121 (75,2)
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	27 (22,7)	0 (0)	13 (36,1)	0 (0)	40 (24,8)
Jemals primär refraktär, n (%)					
Ja	30 (25,2)	0 (0)	5 (13,9)	1 (100)	36 (22,4)
Nein	89 (74,8)	5 (100)	31 (86,1)	0 (0)	125 (77,6)
Refraktär auf jegliche zwei aufeinanderfolgenden Therapielinien, n (%)					
Ja	54 (45,4)	4 (80,0)	21 (58,3)	1 (100)	80 (49,7)
Nein	65 (54,6)	1 (20,0)	15 (41,7)	0 (0)	81 (50,3)
ASCT zu jeder Zeit nach Feststellung der Therapierefraktärität, n (%)					
Ja	64 (53,8)	1 (20,0)	5 (13,9)	0 (0)	70 (43,5)
Nein	55 (46,2)	4 (80,0)	31 (86,1)	1 (100)	91 (56,5)
Lymphom-Entität, n (%)					
DLBCL	119 (100)	3 (60,0)	32 (88,9)	1 (100)	155 (96,3)
PMBCL	0 (0)	1 (20,0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)
TFL	0 (0)	1 (20,0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)
Andere, unbekannt oder fehlt	0 (0)	0 (0)	4 (11,1)	0 (0)	4 (2,5)
Anzahl der Chemotherapielinien und erhaltenen ASCT^b, n (%)					
1	0 (0)	0 (0)	1 (2,8)	0 (0)	1 (0,6)
2-3	119 (100)	5 (100)	30 (83,3)	1 (100)	155 (96,3)
≥ 4	0 (0)	0 (0)	5 (13,9)	0 (0)	5 (3,1)
<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.</p> <p>b: Einschließlich der Qualifizierungs-Therapielinie in SCHOLAR-1</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); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); IPI: Internationaler Prognostischer Index; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal;</p>					

CORAL	LY12	MAYO	MDACC	Gesamt^a
N=119	N=5	N=36	N=1	N=161
N: Anzahl der Patienten, welche die Kriterien des SCHOLAR-Evaluable-Sets erfüllen (ohne primär refraktäre Patienten); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom				

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. In Phase I wurde die Sicherheit und Dosierung von Axi-Cel bei Studienteilnehmer mit DLBCL (inklusive Subtyp Transformiertes follikuläres Lymphom [TFL]) und PMBCL untersucht. 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, werden diese Kohorten für die Nutzenbewertung lediglich in Abschnitt 4.4.2 unterstützend dargestellt. 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.

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.

Für die 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/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. Da eine wiederholte Anwendung von Axi-Cel gemäß Fachinformation nicht vorgesehen ist, werden die Daten für diese Patienten nur im Rahmen der ersten Anwendung von Axi-Cel berichtet.

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-Analyse-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 [3].

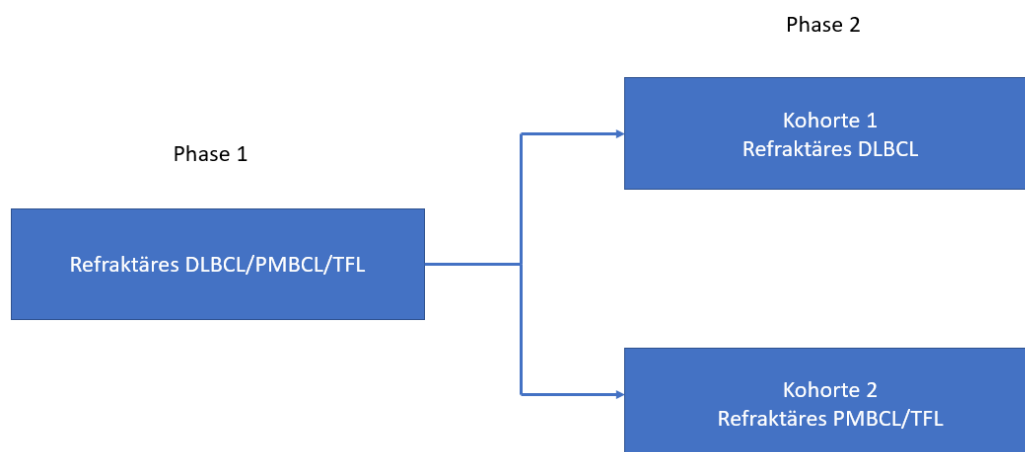


Abbildung 4: Studiendesign ZUMA-1

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 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht (Spanne: 1×10^6 – 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht), mit einem Maximum von 2×10^8 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 unerwünschten Ereignissen 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.

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 lag im Median bei 23 Tagen (Spanne: 15 bis 72 Tage).

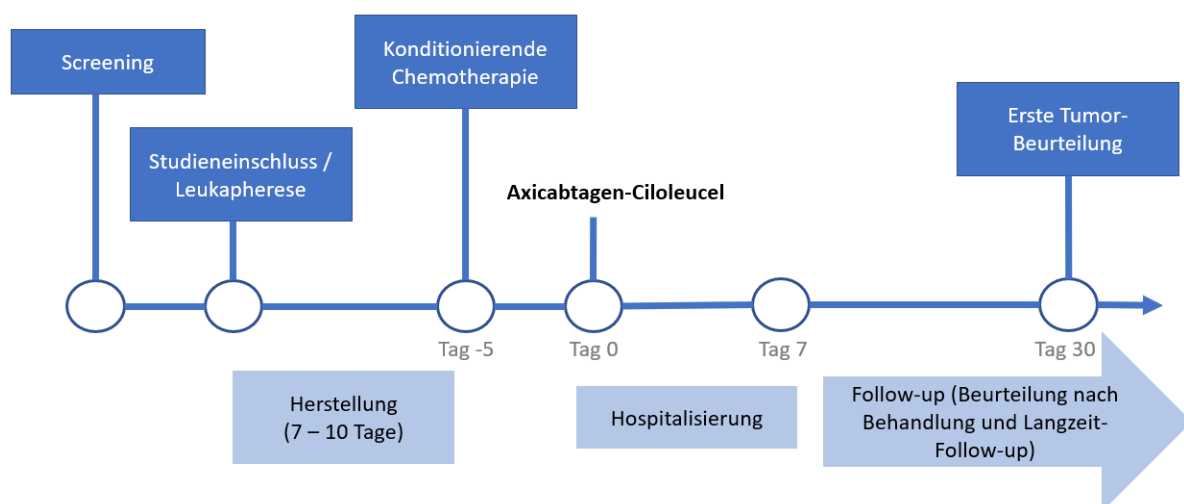


Abbildung 5: Studienverlauf ZUMA-1

Tabelle 4-42: Delivery Time (Tage) für mITT-Analysis-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 follikuläres 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 des Prüfarztes. 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 follikulärem 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 Erstlinien-Therapie. 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 mindestens bereits 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 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.

SCHOLAR-1

Bei SCHOLAR-1 handelt es sich um eine retrospektive, auf Patientenebene gepoolte Analyse zur Untersuchung der Ansprechraten und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem DLBCL, PMBCL und TFL. SCHOLAR-1 wurde durchgeführt, um die Ergebnisse von ZUMA-1 mit den Resultaten der bisher verfügbaren Behandlungsoptionen zu vergleichen.

Bezüglich der Feststellung der Therapierefraktärität bzw. des Rezidivs wurden dieselben Kriterien verwendet wie in der Studie ZUMA-1. Ziele der gepoolten Analyse waren die folgenden:

- Abschätzung der Ansprechrate auf die nächste Chemotherapie-Linie bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem DLBCL, PMBCL und TFL

- Vergleich der geschätzten Ansprechrate aus SCHOLAR-1 mit der in der Primäranalyse von ZUMA-1 beobachteten Ansprechrate
- Abschätzung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem DLBCL, PMBCL und TFL
- Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den Patienten aus SCHOLAR-1 und dem Ergebnis der Primäranalyse von ZUMA-1

Die retrospektive Analyse umfasste Patienten aus vier verschiedenen Studien bzw. Institutionen. Bei den Daten des MD Anderson Cancer Centers (MDACC) und des Specialized Program of Research Excellence (SPORE) der Mayo Clinic and University of Iowa (MC/IA) handelt es sich um Registerdaten. Zusätzlich wurden zwei klinische Studien eingeschlossen: die randomisierte Phase III-Studie LY12 der National Cancer Institute of Canada (NCIC) Cancer Trials Group (CTG) sowie die Phase III-Studie CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) der French Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC).

Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, wenn sie als refraktär/rezidiert galten und für ihre refraktäre/rezidierte Erkrankung die nächste Linie einer systemischen Therapie begonnen hatten. Eine refraktäre/rezidierte Erkrankung lag dann vor, wenn eine der folgenden Definitionen erfüllt war: PD als bestes Ansprechen auf jegliche Chemotherapie-Linie, SD als bestes Ansprechen auf ≥ 4 Zyklen der Erstlinien-Therapie oder auf 2 Zyklen einer späteren Therapielinie oder Rezidiv innerhalb von ≤ 12 Monaten nach ASCT. Patienten mussten zuvor mindestens eine Behandlung mit einem Anti-CD20-Antikörper (Ausnahme: CD20-negative Erkrankung) und eine Anthrazyklin-haltige Therapie erhalten haben. Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems sowie einer Diagnose vor dem Jahr 2000 wurden ausgeschlossen.

Für die Studie gab es folgende prädefinierte Analyse-Sets:

- All-Abstracted-Analyse-Set
Hier wurden alle Patienten erfasst, für welche Daten von den teilnehmenden Institutionen an Kite übermittelt wurden (N=861).
- SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set
Es wurden alle Patienten eingeschlossen, welche die Kriterien bezüglich einer refraktären/rezidierten Erkrankung erfüllten und für die nachgewiesen werden konnte, dass sie eine Salvage-Therapie für die refraktäre/rezidierte Erkrankung erhalten hatten (Name des Wirkstoffes und Datum des Beginns der Therapie) (N=593).
- RR-Evaluable-Analyse-Set
Dieses Analyse-Set umfasst alle Patienten des SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Sets, für welche eine Krankheitsbeurteilung nach Erhalt der Salvage-Therapie für die refraktäre/rezidierte Erkrankung vorliegt (N=508).

- Survival-Analyse-Set

In das Survival-Analyse-Set wurden alle Patienten des SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Sets eingeschlossen, für die nach Erhalt der Salvage-Therapie für die refraktäre/rezidierte Erkrankung ein Überlebensstatus sowie das zugehörige Datum vorlagen (N=497).

- Survival-RR-Analyse-Set

Dieses Analyse-Set beinhaltet alle Patienten, welche sowohl Teil des RR-Evaluable-Analyse-Sets als auch des Survival-Analyse-Sets sind (N=497).

Die zugelassene Indikation von Axi-Cel umfasst abweichend von der ursprünglich beantragten Indikation keine primär refraktären Patienten. Da der Anteil dieser Patienten in SCHOLAR-1 bei ca. 30% lag, wurde eine neue Auswertung unter Ausschluss dieser Patienten durchgeführt. Darüber hinaus wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS ≤ 1 berücksichtigt, Patienten ohne Information zum ECOG-PS wurden ebenfalls aus den Analysen ausgeschlossen. Die Population der Patienten mit >1 Vortherapie und bekanntem ECOG-PS ≤ 1 bildet die Datengrundlage für die hier dargestellten Ergebnisse der Studie SCHOLAR-1.

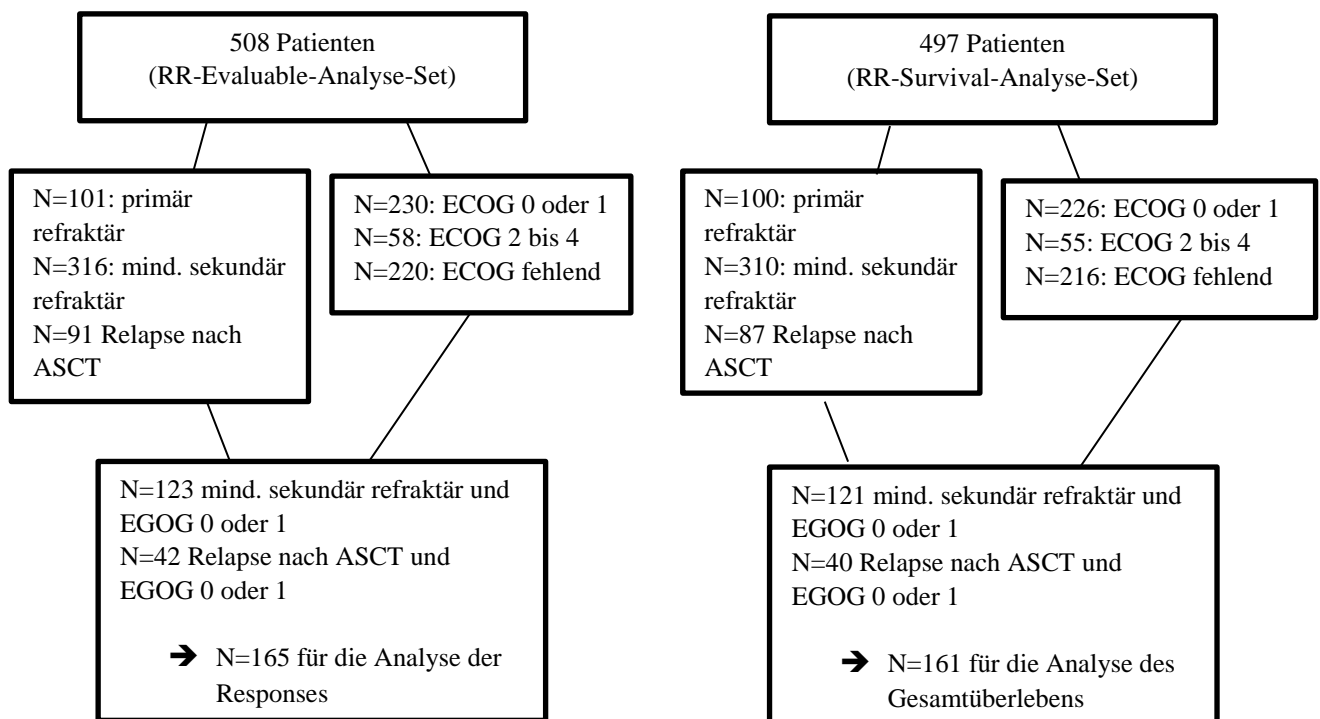


Abbildung 6: Flow-Charts der SCHOLAR-1

ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; RR: Ansprechrate (Response Rate)

Alle Patienten der im Dossier dargestellten Population der Studie SCHOLAR-1 hatten somit einen ECOG-PS ≤ 1 und die meisten Patienten (67,7%) befanden sich im Erkrankungsstadium

III–IV. Etwa ein Drittel der Patienten wies ein hoch-intermediäres bis hohes Risiko gemäß IPI-Risikoklassifizierung auf. Drei Viertel der Patienten waren refraktär nach ≥ 2 Therapielinien, 24,8% der Patienten wiesen ein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach einer ASCT auf.

Die erhobenen Endpunkte umfassen die Ansprechrates, die vollständige Ansprechrates (Complete Response Rate, CRR) sowie das Gesamtüberleben. Für die beiden eingeschlossenen randomisierten Studien wurde vom Prüfarzt das Ansprechen basierend auf den überarbeiteten IWG Response Criteria for Malignant Lymphoma (im weiteren Verlauf bezeichnet als „IWG 1999-Kriterien“) festgestellt. Für die beiden retrospektiven Datenbanken basierte das Ansprechen auf der Krankheitsbeurteilung durch den Prüfarzt. Patienten galten hinsichtlich des Ansprechens als auswertbar, wenn sie als refraktär/rezidiert eingestuft wurden, eine Therapie für ihre refraktäre/rezidierte Erkrankung begonnen hatten und einen Nachweis für eine Beurteilung des Ansprechens nach Beginn der Therapie aufwiesen.

Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1

Während es sich bei der Studie ZUMA-1 um eine prospektive offene, multizentrische, einarmige Phase II-Studie handelt, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel untersucht, ist SCHOLAR-1 eine retrospektive, auf Patientenebene gepoolte Analyse. Die in SCHOLAR-1 eingeschlossenen Patienten wurden gemäß der zur Zeit der Erhebung bestmöglichen Therapie behandelt. In beiden Datenerhebungen wurden Patienten mit refraktärem/rezidiertem NHL (DLBCL, PMBCL und TFL) untersucht.

Bezüglich der demografischen sowie der Krankheitscharakteristika waren die Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1 hinsichtlich Alter, Lymphom-Entität sowie der Patienten, die nach zwei oder mehr systemischen Therapien refraktär waren, vergleichbar. Unterschiede zeigten sich vor allem hinsichtlich Geschlecht, Region, vorangegangener ASCT sowie in der Art der Datenquelle (während sich bei ZUMA-1 alle Patienten in einer klinischen Studie befanden, wurden Patienten in SCHOLAR-1 auch auf Grundlage von Beobachtungsstudien eingeschlossen). Auf eine Darstellung der Tabelle der Patientencharakterisierung für den indirekten Vergleich basierend auf dem Full-Analysis-Set bei ZUMA-1 wird aufgrund der fast identischen Patientenzahlen verzichtet.

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Patienten für den indirekten Vergleich – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-1 vs. SCHOLAR)

	ZUMA-1 mITT N=98*	SCHOLAR	
		Response (N=165)	Survival (N=161)
Alter in Jahren			
Median (Min; Max)	58,0 (23; 76)	54,0 (19; 80)	54,0 (19; 80)
Alter in Jahren, n (%)			
<65 Jahre	75 (76,5)	146 (88,5)	143 (88,8)
≥ 65 Jahre	23 (23,5)	19 (11,5)	18 (11,2)

	ZUMA-1 mITT N=98*	SCHOLAR	
		Response (N=165)	Survival (N=161)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	66 (69,4)	57 (34,5)	55 (34,2)
Weiblich	32 (32,7)	108 (65,5)	106 (65,8)
Land, n (%)			
Nordamerika	97 (99,0)	119 (72,1)	119 (73,9)
Israel/Europa	1 (1,0)	46 (27,9)	42 (26,1)
IPI, n (%)			
0-1	25 (25,5)	46 (27,9)	46 (28,6)
2	28 (28,6)	41 (24,8)	41 (25,5)
≥3	45 (45,9)	34 (20,6)	34 (21,1)
Nicht bewertbar	0 (0)	44 (26,7)	40 (24,8)
Erkrankungsstadium, n (%)			
I-II	15 (15,3)	44 (26,7)	44 (27,3)
III-IV	83 (84,6)	81 (49,1)	81 (50,3)
Nicht bewertbar	0 (0)	40 (24,2)	36 (22,4)
Tumorentität, n (%)			
DLBCL	74 (75,5)	159 (96,4)	155 (96,3)
TFL/PMBCL	24 (24,5)	2 (1,2)	2 (1,2)
Andere	0 (0)	1 (0,6)	1 (0,6)
Fehlend, intermediär, unbekannt	0 (0)	3 (1,8)	3 (1,9)
Jemals primär Refraktär, n (%)			
Nein	75 (76,5)	129 (78,2)	125 (77,6)
Ja	23 (23,5)	36 (21,8)	36 (22,4)
Therapierefraktarität, n (%)			
Gegenüber ≥2 Therapielinien	77 (78,6)	123 (74,5)	121 (75,2)
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	21 (21,4)	42 (25,5)	40 (24,8)

	ZUMA-1 mITT N=98*	SCHOLAR	
		Response (N=165)	Survival (N=161)
Autologe oder allogene Transplantation zu irgendeinem Zeitpunkt nach Bestimmung des Refraktäritätsstatus, n (%)			
Ja	13 (13,3)	70 (42,4)	70 (43,5)
Nein	85 (86,7)	95 (57,6)	91 (56,5)
Anzahl der vorangegangenen Chemotherapie-Regime, n (%)	98	165	161
1	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
2	28 (28,6)	151 (91,5)	147 (91,3)
3	29 (29,6)	8 (4,8)	8 (5,0)
4	29 (29,6)	3 (1,8)	3 (1,9)
5	5 (5,1)	1 (0,6)	1 (0,6)
>5	7 (7,1)	1 (0,6)	1 (0,6)
Datenquelle			
Klinische Studie	98 (100)	124 (75,2)	124 (77,0)
Retrospektive Daten	0 (0)	41 (24,8)	37 (23,0)
<p>* Die Differenz zu N=101 (siehe Tabelle 4-40) ergibt sich daraus, dass zwei Patienten refraktär gegenüber Erstlinien-Therapie waren und ein weiterer Patient, der zunächst als „Refraktär gegenüber ≥ 2 Therapielinien“ eingestuft wurde, in der 12-Monats-Analyse als primär refraktär eingestuft wurde.</p> <p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); IPI: Internationaler Prognostischer Index; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modified Intention to Treat; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom</p>			

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

Da es sich bei den Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1 um einarmige Studien handelt, die somit nicht randomisiert sind, gelten 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 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

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.

b: Für den Endpunkt Mortalität werden Analysen basierend auf 2 Datenschnitten dargestellt (Cut-off-Datum: 11. August 2018 und 11. August 2021). Der Datenschnitt mit Cut-off-Datum 11. August 2018 wird für den Vergleich mit der historischen Kontrolle als primäre Analyse gesehen.

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EMA: Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency); HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.3.3.1 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 4-46: 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>

Studie	Operationalisierung
SCHOLAR-1	Das OS ist definiert als die Zeit des Behandlungsbeginns bei refraktärer Erkrankung und dem Tod oder des letzten bekannten Überlebenszeitpunkts. Das OS ist aus den auf Patientenebene gepoolten Daten des Survival-Analysis-Sets mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode zu bestimmen. Kaplan-Meier-Kurven, die mittlere Überlebenszeit (95%-Konfidenzintervall) und die Überlebensraten nach 1 sowie 2 Jahren werden erhoben. Eine Datenerhebung nach 2 Jahren fand nur noch eingeschränkt statt.
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 und der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1 um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien 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.

ZUMA-1

Datenschnitt: 11. August 2018

Tabelle 4-47: 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]

Parameter	DLBCL (N=77)	TFL (N=16)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
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.

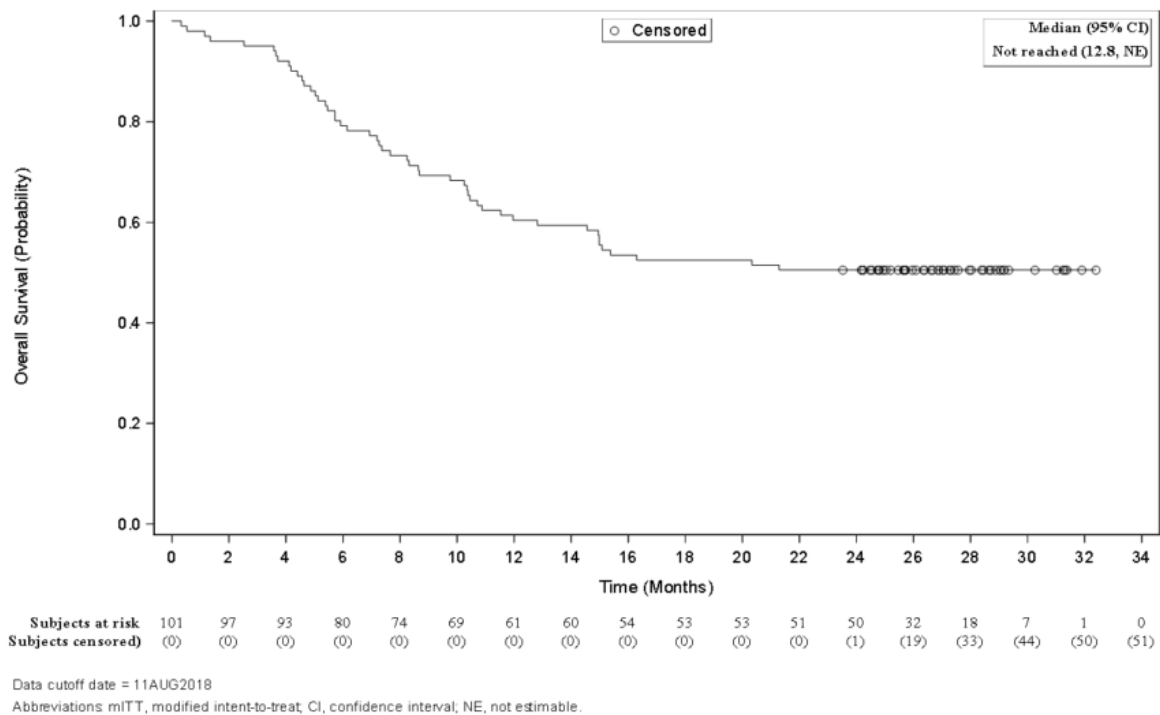


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysesets

mITT: Modified Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

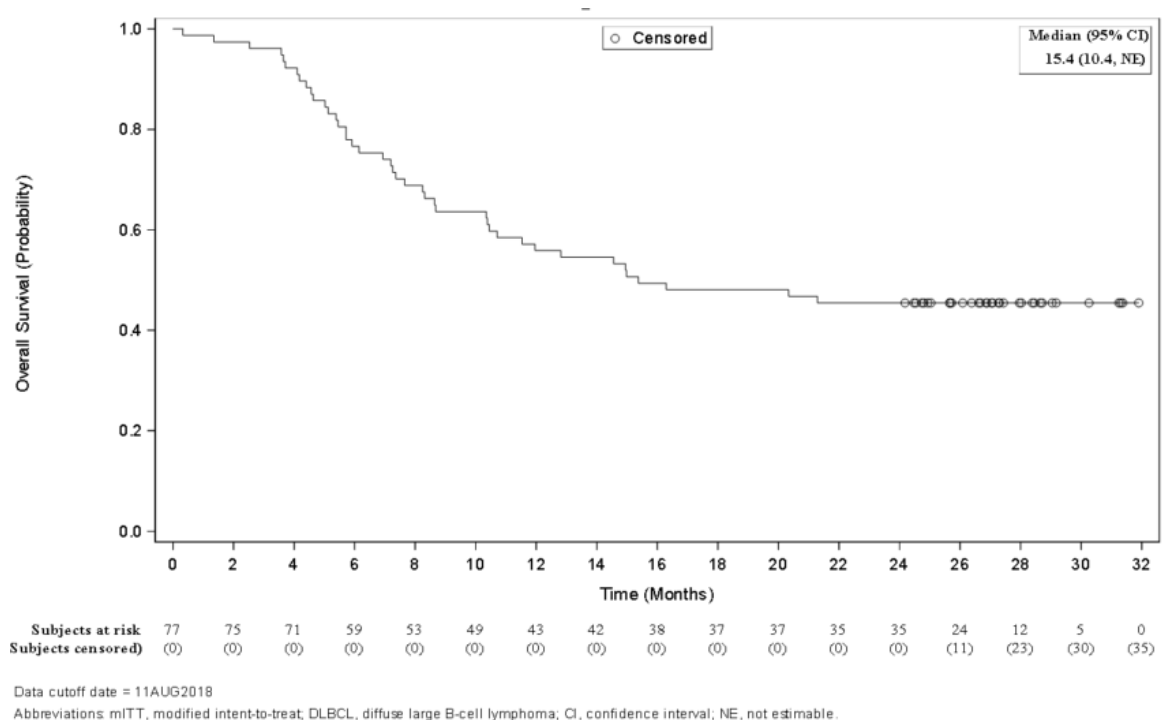


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL-Patienten des mITT-Analysesets

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

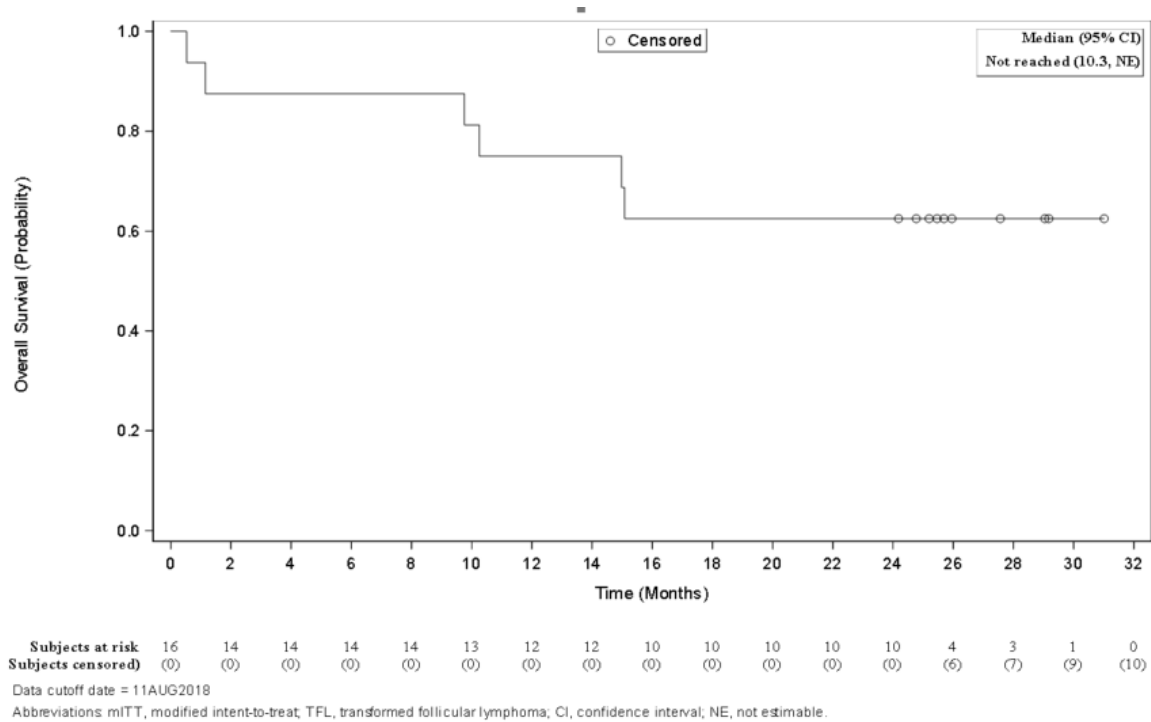


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – TFL-Patienten des mITT-Analysesets

mITT: Modified Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom

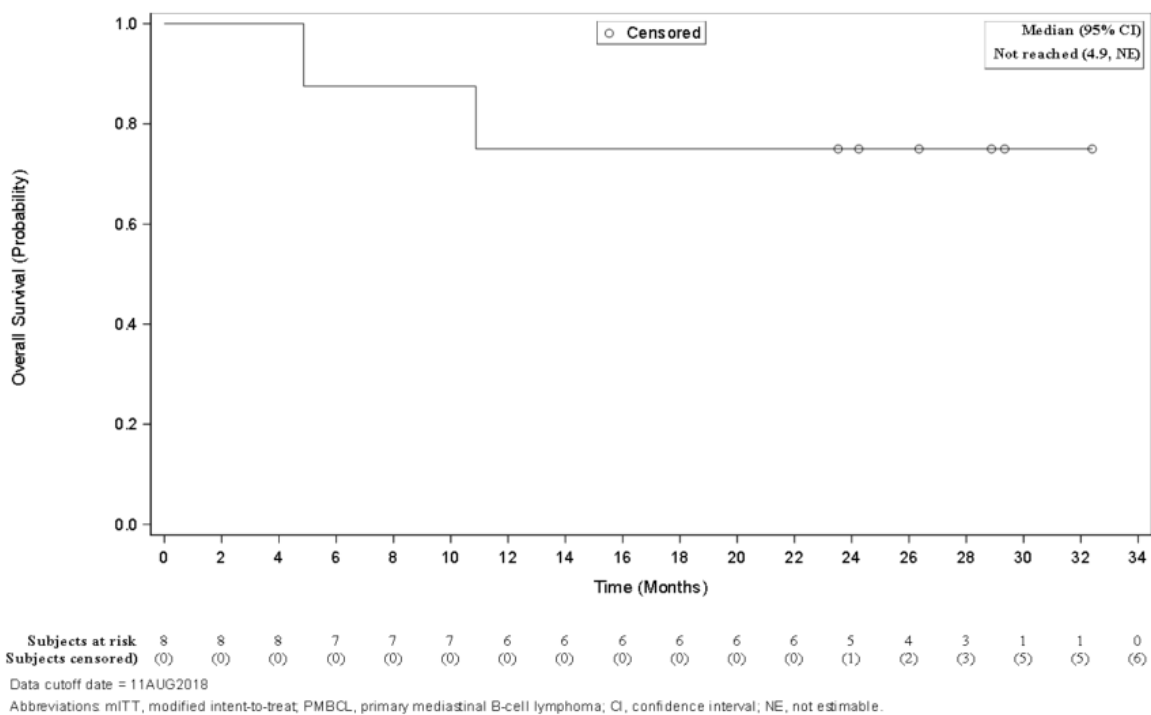


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysesets

mITT: Modified Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)

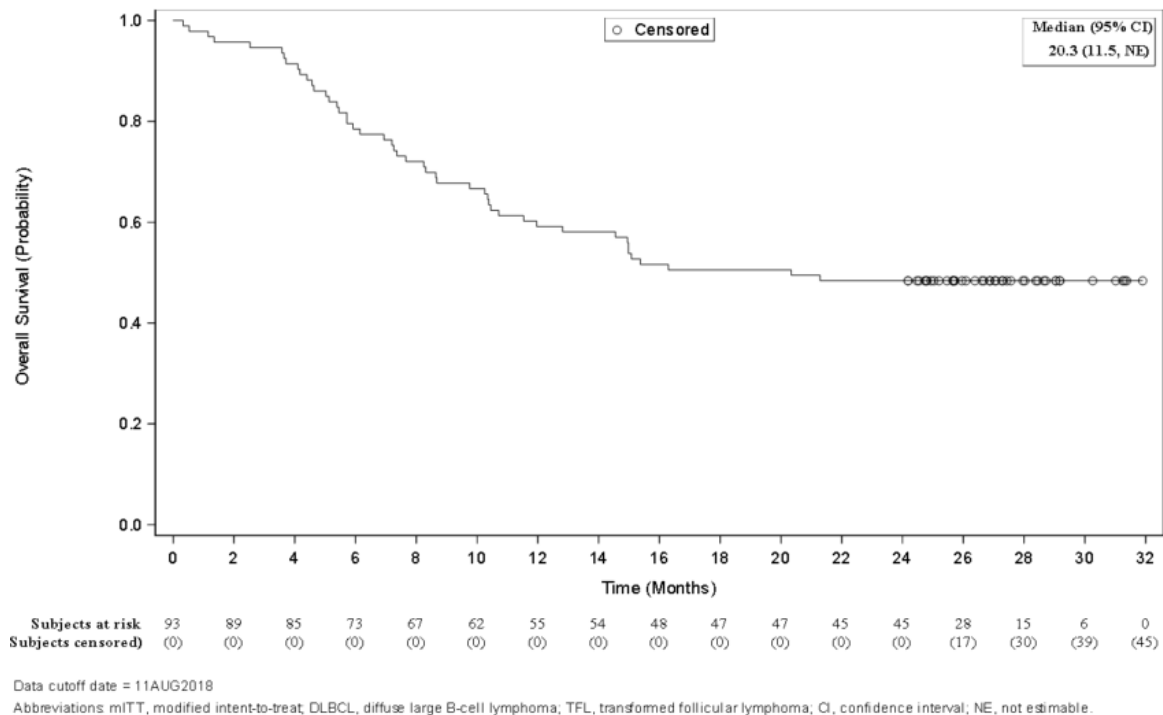


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysesets

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

Tabelle 4-48: 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 Full-Analysis-Sets sind konsistent mit den Ergebnissen des mITT-Analysis-Sets. Die mediane Dauer des OS im Full-Analysis-Set 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 Full-Analysis-Set 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.

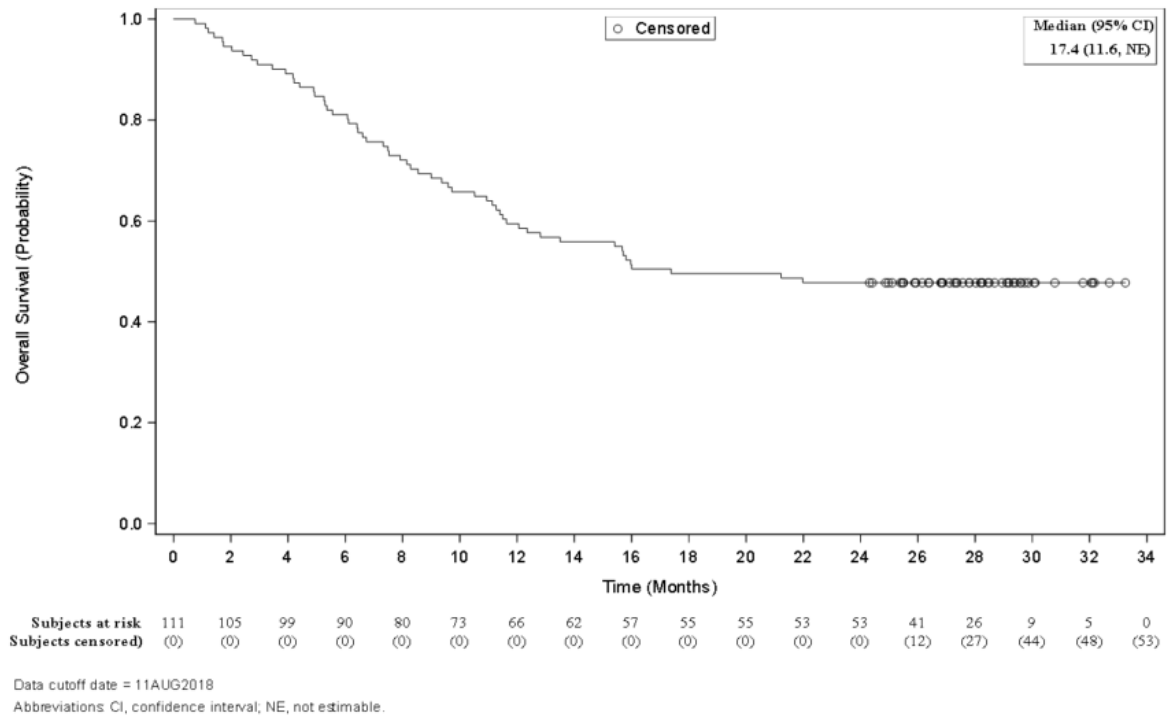


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets
OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

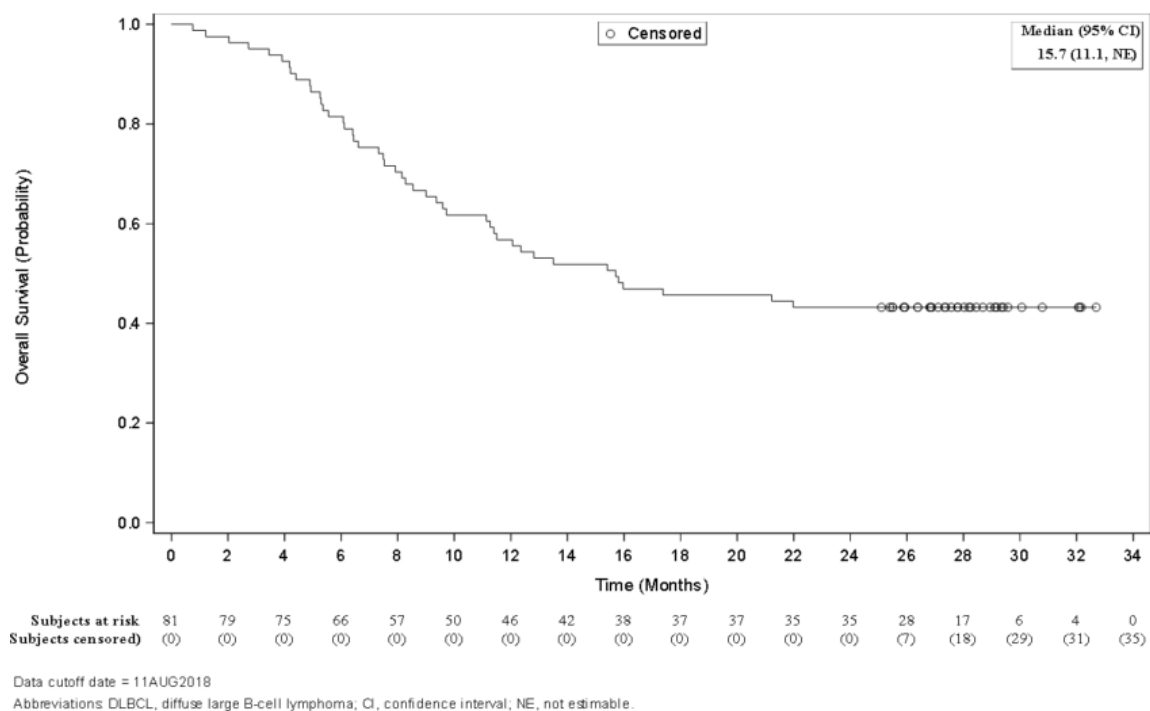


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

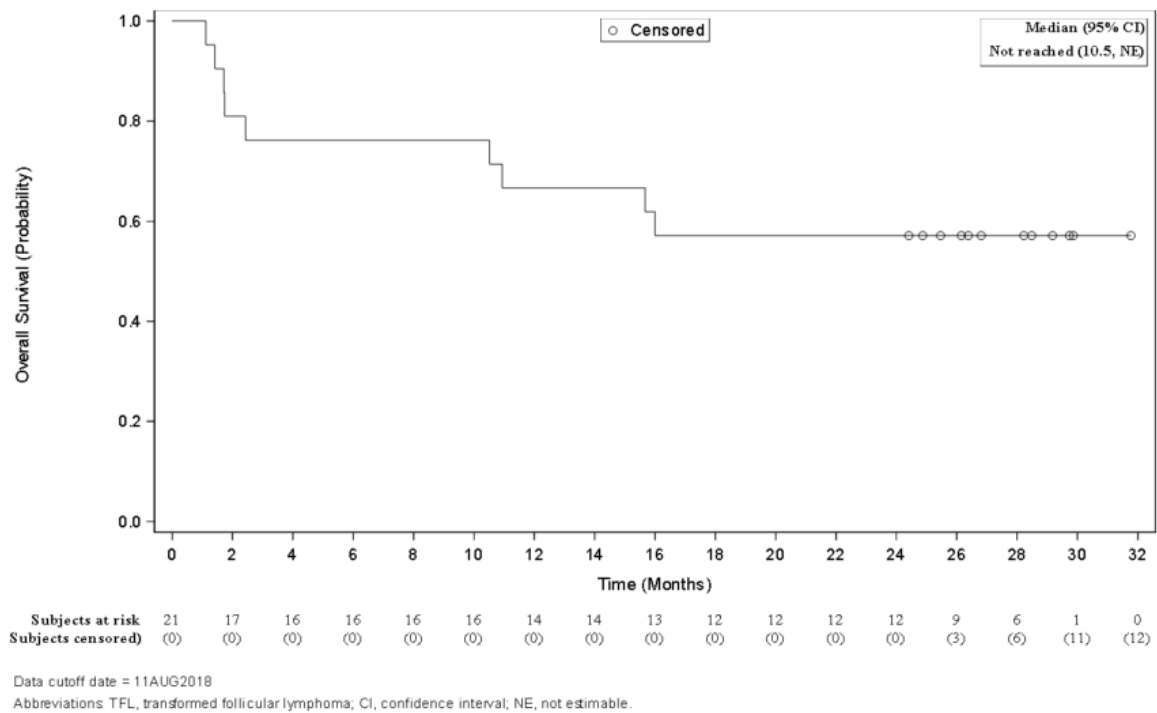


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets

OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom

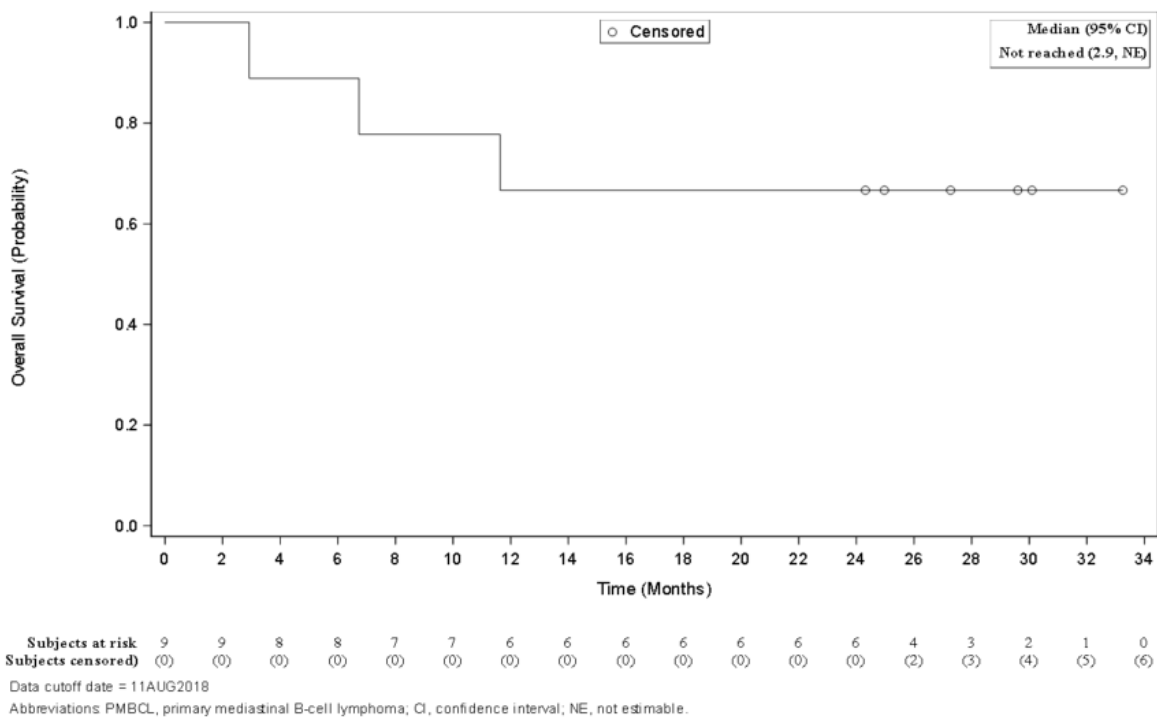


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets

OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)

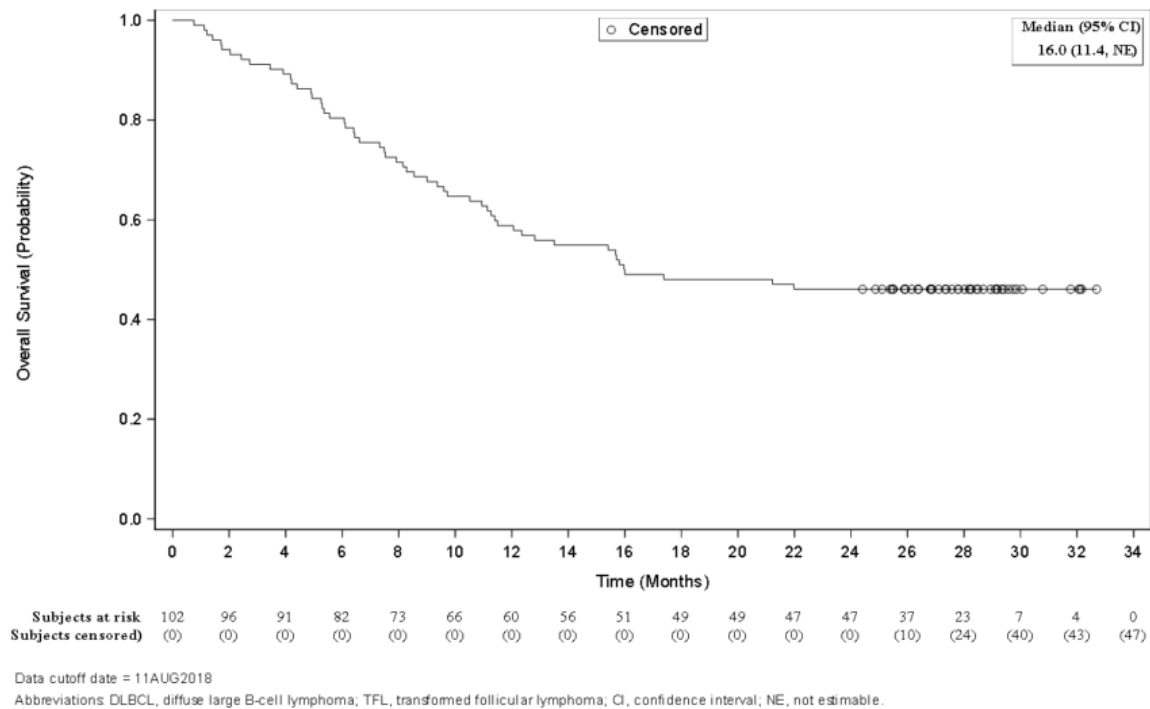


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets

DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); 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 4-49: 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 Full-Analysis-Sets dargestellt (Sensitivitätsanalyse).

Tabelle 4-50: 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 Full-Analysis-Set 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 4-51: 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]

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:

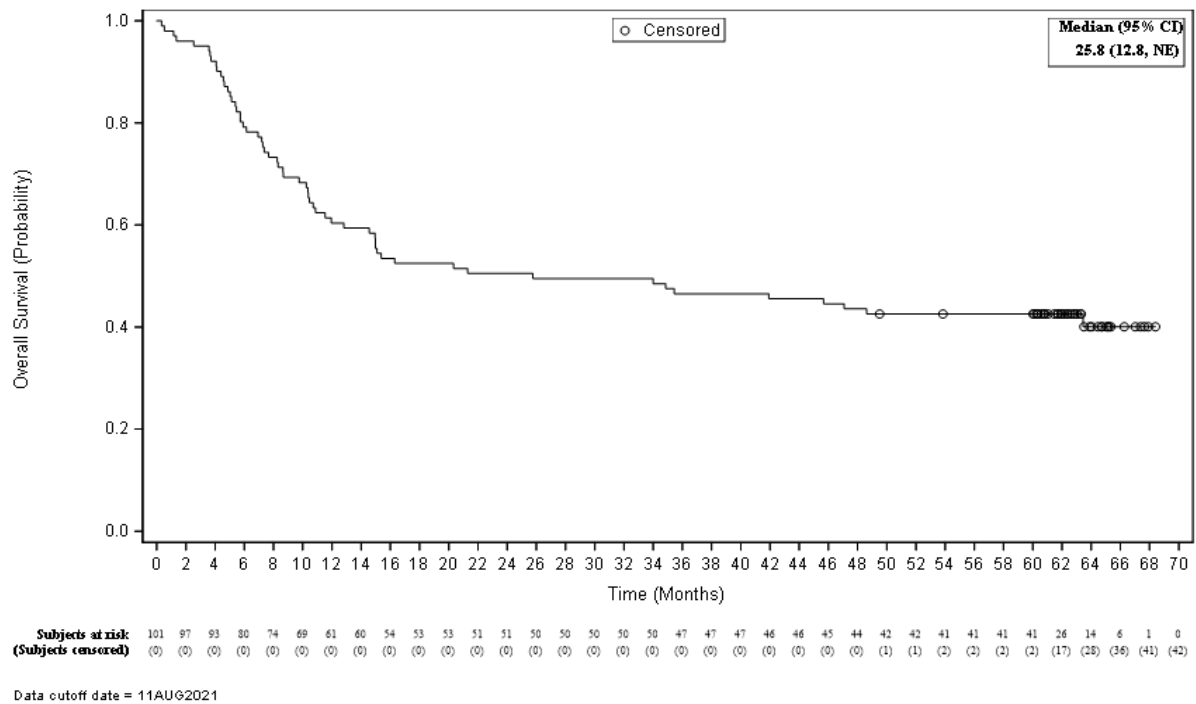


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – alle Patienten des mITT-Analysesets
OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

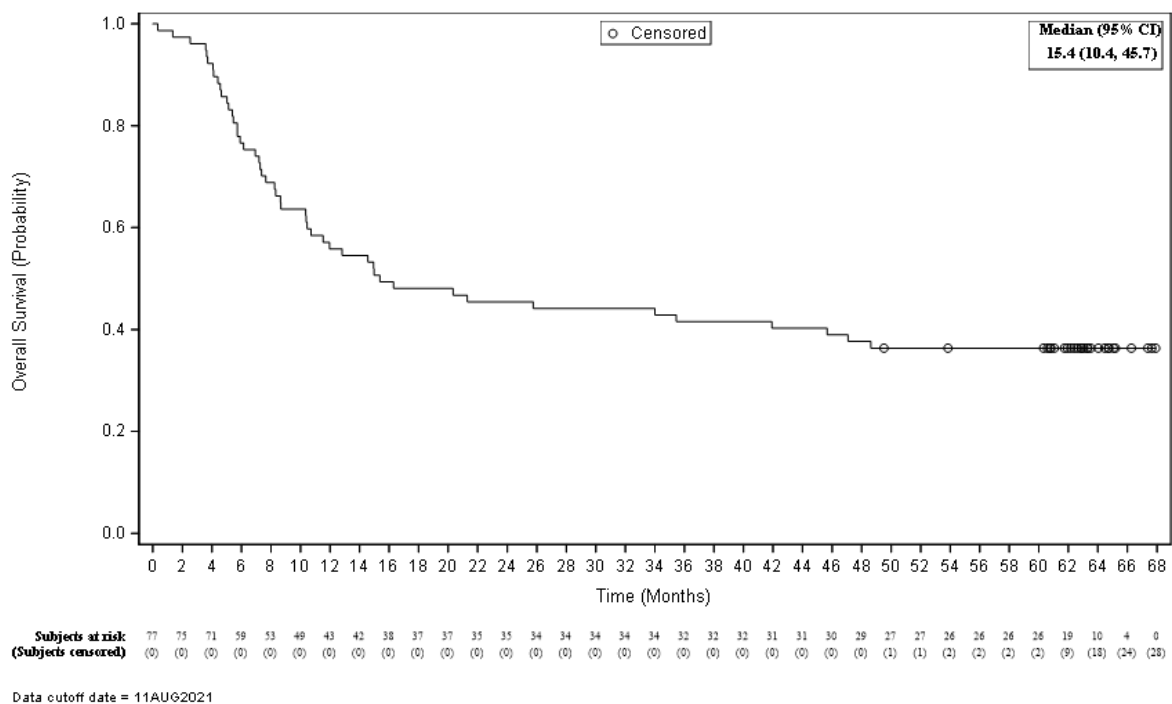


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – DLBCL-Patienten des mITT-Analysesets
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); mITT: Modified Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

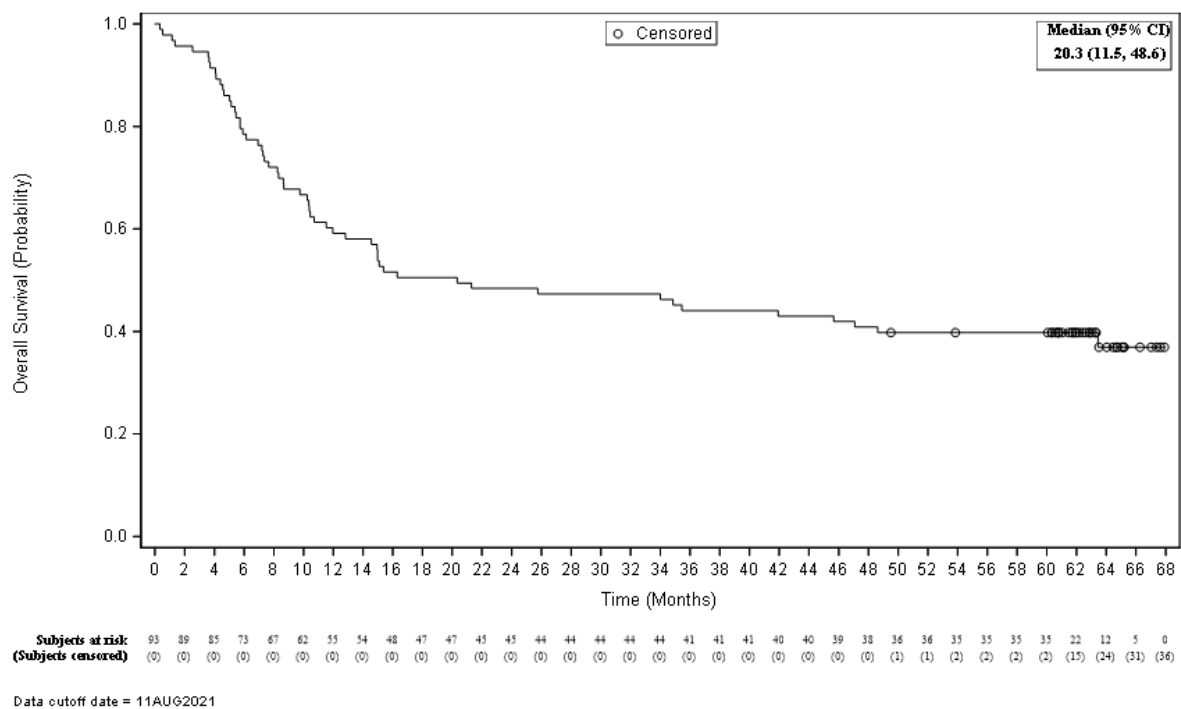


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysesets

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 Full-Analysis-Sets dargestellt (Sensitivitätsanalyse).

Tabelle 4-52: 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 zensurierten 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 Full-Analysis-Sets 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:

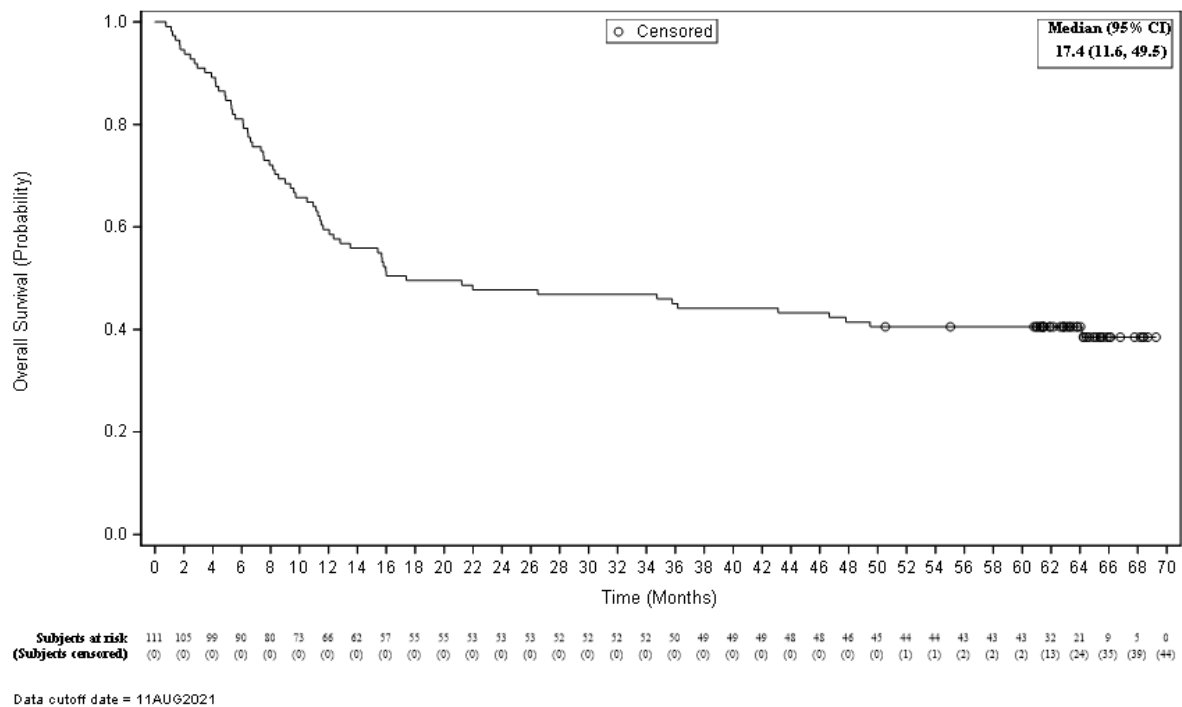


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse)
OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

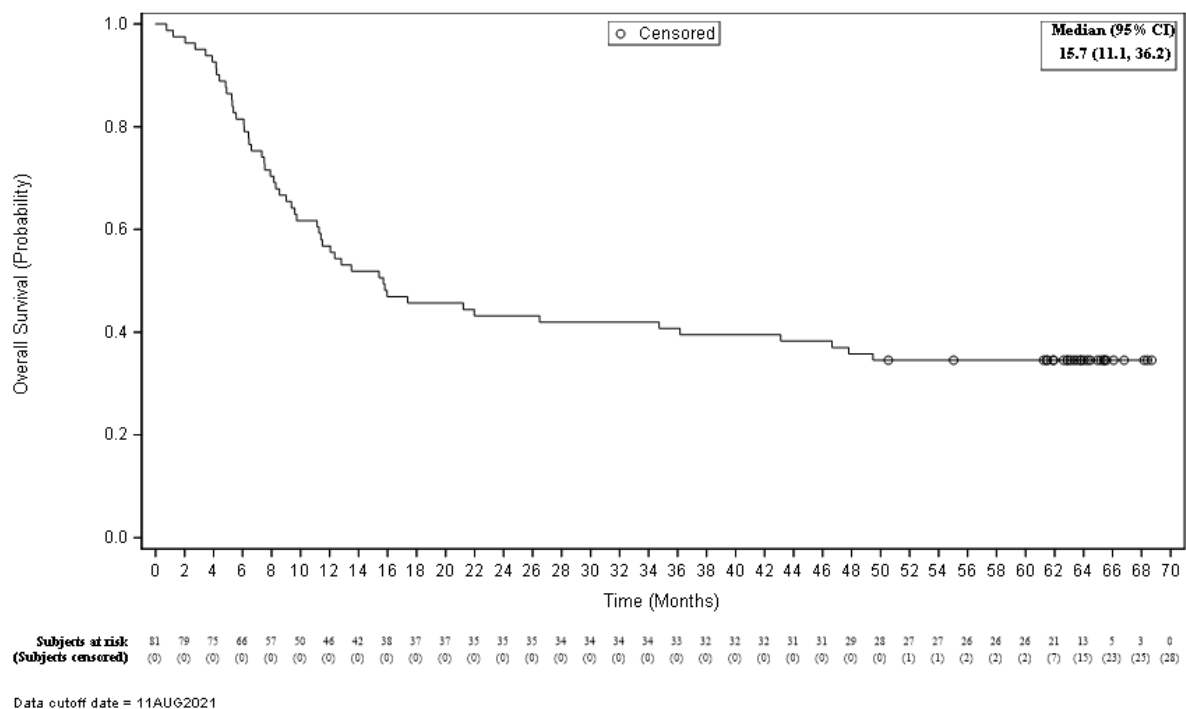


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – DLBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse)
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

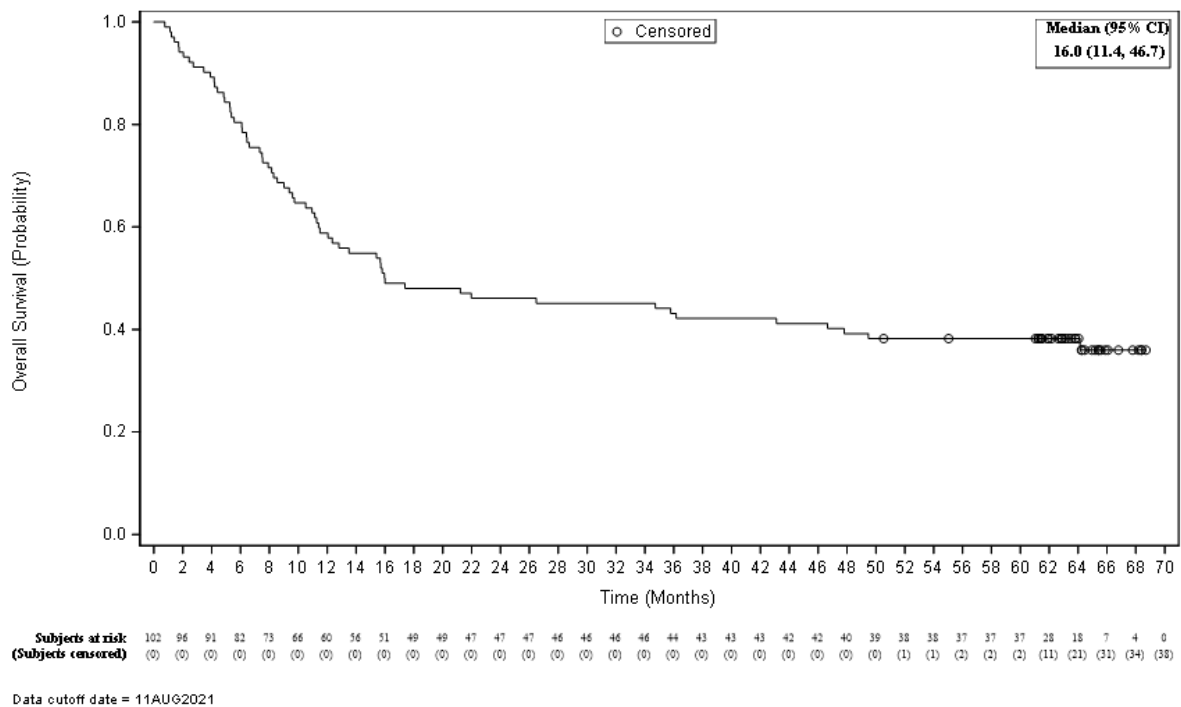


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse)

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

Zusätzlich ist in Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54 jeweils eine Übersicht über die in der ZUMA-1 aufgetretenen Todesfälle dargestellt.

Tabelle 4-53: 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 Full-Analysis-Sets dargestellt (Sensitivitätsanalyse).

Tabelle 4-54: 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.

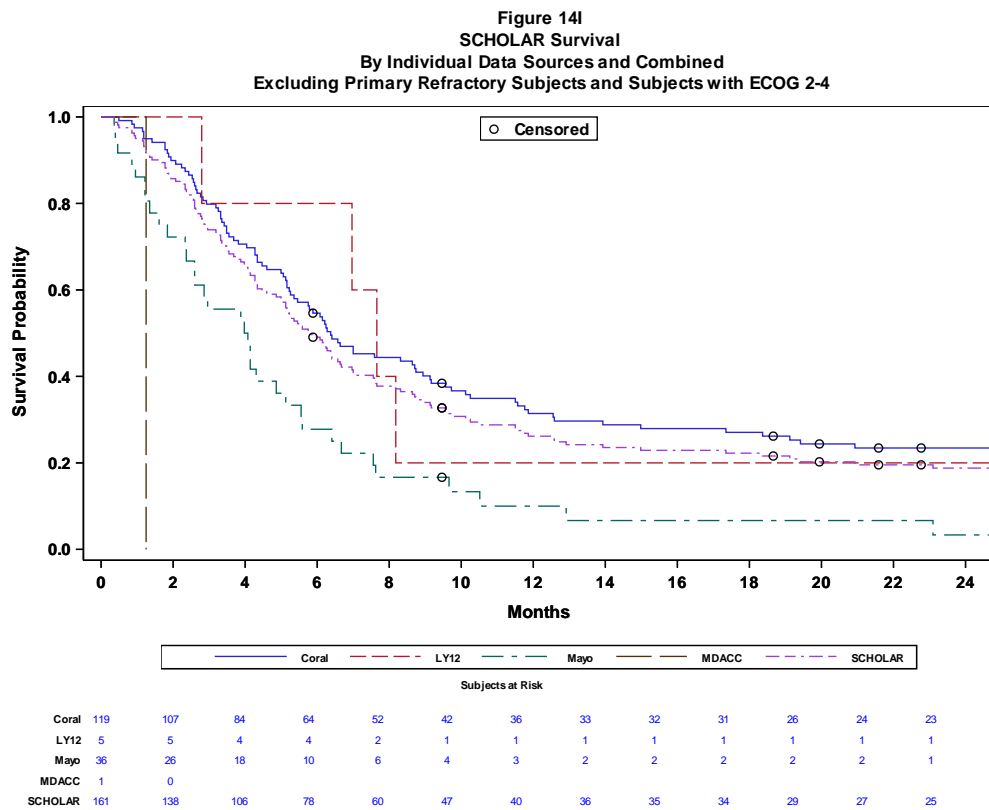
SCHOLAR-1

Tabelle 4-55: Ergebnisse für OS – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend; Survival Set)

Parameter	CORAL N=119	LY12 N=5	MAYO N=36	MDACC N=1	Gesamt N=161
<i>Überlebens- status zum letzten Follow-up</i>					
n	119	5	36	1	161
Noch am Leben (zensiert), n (%)	27 (22,7)	1 (20,0)	2 (5,6)	0 (0,0)	30 (18,6)
Verstorben, n (%)	92 (77,3)	4 (80,0)	34 (94,4)	1 (100,0)	131 (81,4)

Parameter	CORAL N=119	LY12 N=5	MAYO N=36	MDACC N=1	Gesamt N=161
<i>Kaplan-Meier-Schätzer</i>					
Monat 6 [95%-KI]	0,55 (0,45; 0,63)	0,80 (0,20; 0,97)	0,28 (0,14; 0,43)	0,00 (NE; NE)	0,49 (0,41; 0,57)
Monat 12 [95%-KI]	0,31 (0,23; 0,40)	0,20 (0,01; 0,58)	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (NE; NE)	0,26 (0,20; 0,33)
Monat 24 [95%-KI]	0,23 (0,16; 0,31)	0,20 (0,01; 0,58)	0,03 (0,00; 0,14)	0,00 (NE; NE)	0,19 (0,13; 0,25)
Median [95%-KI] (Monate)	6,4 (5,3; 8,7)	7,7 (2,8; NE)	4,0 (2,4; 5,1)	1,2 (NE; NE)	5,8 (5,0; 6,7)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, welche die Kriterien des SCHOLAR-Evaluable-Sets erfüllen (ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit EGOG 2-4 oder fehlend); n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)					

Von den insgesamt 161 Patienten in SCHOLAR-1 (Survival Set) verstarben 131 Patienten (81,4%). Die mediane Dauer des OS lag für die Patienten bei 5,8 Monaten (95%-KI: [5,0; 6,7]). Die Wahrscheinlichkeit, nach 6, 12 bzw. 24 Monaten noch am Leben zu sein, betrug 49%, 26% bzw. 19%.



Page 1 of 1

SCHOLAR 5.8 (5.0-6.7) CORAL 6.4 (5.3-8.7) LY12 7.7 (2.8-NR) MAYO 4.0 (2.4-5.1) MDACC 1.2 (NR-NR)
PROGRAM NAME: F_OS

DATE: 15:02/09DEC2021

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für OS – SCHOLAR Survival Set

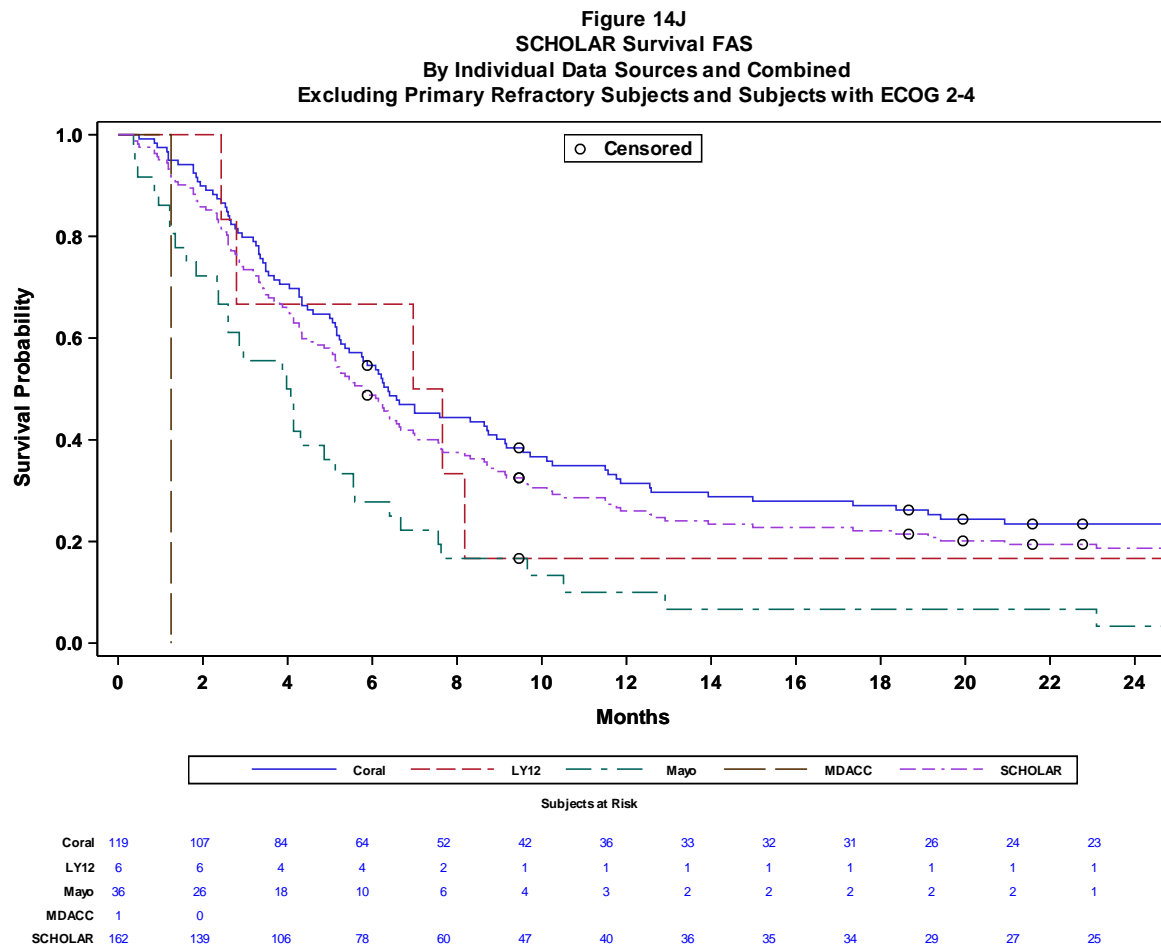
OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für OS – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend; Full-Analysis-Set)

Parameter	CORAL N=119	LY12 N=6	MAYO N=36	MDACC N=1	Gesamt N=162
Überlebensstatus zum letzten Follow-up					
n	119	6	36	1	162
Noch am Leben (zensiert), n (%)	27 (22,7)	1 (16,7)	2 (5,6)	0 (0,0)	30 (18,5)
Verstorben, n (%)	92 (77,3)	5 (83,3)	34 (94,4)	1 (100,0)	132 (81,5)

Parameter	CORAL N=119	LY12 N=6	MAYO N=36	MDACC N=1	Gesamt N=162
<i>Kaplan-Meier-Schätzer</i>					
Monat 6 [95%-KI]	0,55 (0,45; 0,63)	0,67 (0,19; 0,90)	0,28 (0,14; 0,43)	0,00 (NE; NE)	0,49 (0,41; 0,56)
Monat 12 [95%-KI]	0,31 (0,23; 0,40)	0,17 (0,01; 0,52)	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (NE; NE)	0,26 (0,19; 0,33)
Monat 24 [95%-KI]	0,23 (0,16; 0,31)	0,17 (0,01; 0,52)	0,03 (0,00; 0,14)	0,00 (NE; NE)	0,19 (0,13; 0,25)
Median [95%-KI] (Monate)	6,4 (5,3; 8,7)	7,3 (2,4; NE)	4,0 (2,4; 5,1)	1,2 (NE; NE)	5,8 (5,0; 6,6)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, welche die Kriterien des SCHOLAR-Evaluable-Sets erfüllen (ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit EGOG 2-4 oder fehlend); n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)					

Von den insgesamt 162 Patienten in SCHOLAR-1 (FAS) verstarben 132 Patienten (81,5%). Die mediane Dauer des OS lag für die Patienten bei 5,8 Monaten (95%-KI: [5,0; 6,6]). Die Wahrscheinlichkeit, nach 6, 12 bzw. 24 Monaten noch am Leben zu sein, betrug 49%, 26% bzw. 19%.



Page 1 of 1

SCHOLAR 5.8 (5.0-6.6) CORAL 6.4 (5.3-8.7) LY12 7.3 (2.4-NR) MAYO 4.0 (2.4-5.1) MDACC 1.2 (NR-NR)
PROGRAM NAME: F_OS

DATE: 15:02/09DEC2021

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für OS – SCHOLAR Survival FAS
FAS: Full-Analysis-Set; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 (OS)

Um einen Vergleich des OS und der Ansprechraten der Studie ZUMA-1 zu ermöglichen, wurde SCHOLAR-1 bezüglich der Definition „refraktäre/rezidierte Erkrankung“ und des ECOG-PS mit ZUMA-1 gematcht. Der Zweck von SCHOLAR-1 bestand darin, die für die Fallzahlplanung von ZUMA-1 präspezifizierte Kontrollrate bezüglich des Ansprechens von 20% zu stützen sowie einen Kontext für die Interpretation der Ergebnisse von ZUMA-1 zu liefern. Bei der retrospektiven Sammlung der Daten für SCHOLAR-1 wurde dieselbe Definition für refraktäre Erkrankung verwendet wie bei ZUMA-1. Um potenzielle ungleiche Verteilungen bzgl. bekannter prognostischer Faktoren auszugleichen, werden standardisierte Schätzer mittels Stratifizierung geschätzt. Für die standardisierte Analyse der Ergebnisse von ZUMA-1 und SCHOLAR-1 wurden die „Therapierefraktärität gemäß der letzten Einstufung als therapierefraktär“ sowie „Durchführung einer Stammzelltransplantation zu jeder Zeit nach Feststellung der Therapierefraktärität“ als Stratifizierungsfaktoren verwendet. Im Folgenden

werden historische Vergleiche der ZUMA-1 mit dem Datenschnitt 11. August 2018 (24 Monate) und mit dem Datenschnitt 11. August 2021 (60 Monate) gegenüber der SCHOLAR-1 dargestellt. Der Vergleich mit der ZUMA-1 zum Datenschnitt 11. August 2018 ist der methodisch validere. Die retrospektive Studie SCHOLAR-1 wurde im Rahmen der Zulassung für einen Vergleich der 2-Jahresdaten mit der Studie ZUMA-1 konzipiert. Dementsprechend wurden unter anderem die Daten zum Ansprechen nur bis Monat 24 für die Analysen aufbereitet. Eine Datenerhebung darüber hinaus fand für die Studie SCHOLAR-1 bzw. in den der Studie SCHOLAR-1 zugrunde liegenden Studien nur eingeschränkt statt, beispielsweise im Rahmen des Langzeit-Follow-up der jeweiligen Studien. Die eingeschränkte Datenerhebung und insbesondere der Informationsverlust aufgrund von Zensierungen nach 24 Monaten in der Studie SCHOLAR-1 können zu einer Überschätzung der Überlebensraten und somit einer Verzerrung des historischen Vergleichs zuungunsten von Axi-Cel führen. Patienten in der Studie ZUMA-1 werden hingegen systematisch nachbeobachtet (und zu bestimmten Datenschnitten zensiert).

Vergleich zwischen ZUMA-1 (Data Cut-off: 11. August 2018) und SCHOLAR-1

Tabelle 4-57: Standardisierte Schätzer für die Überlebensraten – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [mITT-Analysis-Set; Data Cut-off: 11. August 2018] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)

Parameter	SCT^a	ZUMA-1 mITT (N=98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=161)
<i>Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)</i>	Ja	11 (11,2)	41 (25,5)
Median OS, Monate [95%-KI]		12,6 [4,8; NE]	11,9 [8,9; NE]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,91 [0,51; 0,99]	0,95 [0,82; 0,99]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,71 [0,34; 0,90]	0,76 [0,59; 0,86]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,51 [0,19; 0,76]	0,48 [0,32; 0,62]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,40 [0,12; 0,67]	0,43 [0,27; 0,57]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,40 [0,12; 0,67]	0,40 [0,25; 0,55]
<i>Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)</i>	Nein	66 (67,3)	80 (49,7)
Median OS, Monate [95%-KI]		20,8 [10,7; NE]	4,2 [3,3; 5,7]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,95 [0,87; 0,99]	0,64 [0,52; 0,73]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,76 [0,64; 0,84]	0,36 [0,26; 0,47]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,59 [0,46; 0,70]	0,16 [0,09; 0,25]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,52 [0,39; 0,63]	0,15 [0,08; 0,23]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,48 [0,36; 0,60]	0,10 [0,05; 0,19]

Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 mITT (N=98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=161)
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Ja	4 (4,1)	29 (18,0)
Median OS, Monate [95%-KI]		NR [1,9; NE]	6,4 [5,1; 9,2]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,75 [0,13; 0,96]	0,79 [0,60; 0,90]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,59 [0,39; 0,74]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,31 [0,16; 0,48]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,19 [0,07; 0,36]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,19 [0,07; 0,36]
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Nein	17 (17,3)	11 (6,8)
Median OS, Monate [95%-KI]		NR [4,9; NE]	4,0 [1,2; 5,1]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,88 [0,61; 0,97]	0,55 [0,23; 0,78]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,76 [0,49; 0,90]	0,18 [0,03; 0,44]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,65 [0,38; 0,82]	0,09 [0,01; 0,33]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,65 [0,38; 0,82]	0,09 [0,01; 0,33]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,65 [0,38; 0,82]	0,00 [NE; NE]
<i>Zusammenfassung, n (%)</i>		98 (100,0)	161 (100,0)
Median OS, Monate [95%-KI]		NR [11,5; NE]	4,3 [4,0; 5,5]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,93 [0,86; 0,97]	0,66 [0,59; 0,73]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,74 [0,64; 0,82]	0,39 [0,31; 0,45]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,59 [0,48; 0,68]	0,19 [0,13; 0,25]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,53 [0,42; 0,62]	0,17 [0,12; 0,23]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,51 [0,40; 0,60]	0,12 [0,07; 0,17]
<p>a: SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität Cut-off-Datum: 11. August 2018 Hinweis: Zum Zweck der Vergleichbarkeit wird das Gesamtüberleben von ZUMA-1 ausgehend vom Zeitpunkt der SCT bei den Patienten im SCT-Stratum berechnet und unterscheidet sich daher von dem in ZUMA-1 berichteten Endpunkt. (A)SCT: (Autologe) Stammzelltransplantation ([Autologous] Stem Cell Transplantation); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)</p>			

Der standardisierte Schätzer der zusammenfassenden Analyse der SCHOLAR-1 betrug für das mediane OS 4,3 Monate mit 3-, 6-, 12- bzw. 24-Monats-Überlebensraten von 66, 39, 19 bzw. 12% (Datenschnitt 11. August 2018; mITT-Analysis-Set). Im Vergleich dazu betragen die entsprechenden Werte in ZUMA-1 93, 74, 59 bzw. 51%, das mediane OS wurde nicht erreicht. Es zeigt sich ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel.

Tabelle 4-58: Standardisierte Schätzer für die Überlebensraten – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [Full-Analysis-Set; Data Cut-off: 11. August 2018] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)

Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 FAS (N=108)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=162)
<i>Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)</i>	Ja	11 (10,2)	41 (25,3)
Median OS, Monate [95%-KI]		12,6 [4,8; NE]	11,9 [8,9; NE]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,91 [0,51; 0,99]	0,95 [0,82; 0,99]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,71 [0,34; 0,90]	0,76 [0,59; 0,86]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,51 [0,19; 0,76]	0,48 [0,32; 0,62]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,40 [0,12; 0,67]	0,43 [0,27; 0,57]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,40 [0,12; 0,67]	0,40 [0,25; 0,55]
<i>Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)</i>	Nein	75 (69,4)	81 (50,0)
Median OS, Monate [95%-KI]		15,8 [10,5; NE]	4,1 [3,3; 5,6]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,89 [0,80; 0,95]	0,63 [0,51; 0,72]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,77 [0,66; 0,85]	0,36 [0,26; 0,46]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,57 [0,45; 0,68]	0,16 [0,09; 0,25]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,47 [0,35; 0,57]	0,14 [0,08; 0,23]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,44 [0,33; 0,55]	0,10 [0,05; 0,18]
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Ja	4 (3,7)	29 (17,9)
Median OS, Monate [95%-KI]		NR [1,9; NE]	6,4 [5,1; 9,2]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,75 [0,13; 0,96]	0,79 [0,60; 0,90]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,59 [0,39; 0,74]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,31 [0,16; 0,48]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,19 [0,07; 0,36]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,19 [0,07; 0,36]
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Nein	18 (16,7)	11 (6,8)
Median OS, Monate [95%-KI]		NR [8,1; NE]	4,0 [1,2; 5,1]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,89 [0,62; 0,97]	0,55 [0,23; 0,78]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,83 [0,57; 0,94]	0,18 [0,03; 0,44]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,67 [0,40; 0,83]	0,09 [0,01; 0,33]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,67 [0,40; 0,83]	0,09 [0,01; 0,33]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,67 [0,40; 0,83]	0,00 [NE; NE]

Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 FAS (N=108)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=162)
Zusammenfassung, n (%)		108 (100)	162 (100)
Median OS, Monate [95%-KI]		17,4 [11,4; NE]	4,3 [3,9; 5,4]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,89 [0,81; 0,94]	0,65 [0,58; 0,72]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,77 [0,68; 0,84]	0,38 [0,31; 0,45]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,58 [0,48; 0,67]	0,18 [0,13; 0,25]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,40; 0,59]	0,17 [0,11; 0,23]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,48 [0,38; 0,57]	0,12 [0,07; 0,17]
<p>a: SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität Cut-off-Datum: 11. August 2018 Hinweis: Zum Zweck der Vergleichbarkeit wird das Gesamtüberleben von ZUMA-1 ausgehend vom Zeitpunkt der SCT bei den Patienten im SCT-Stratum berechnet und unterscheidet sich daher von dem in ZUMA-1 berichteten Endpunkt. (A)SCT: (Autologe) Stammzelltransplantation ([Autologous] Stem Cell Transplantation); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)</p>			

Im Full-Analysis-Set der zusammenfassenden Analyse der SCHOLAR-1 betrug der standardisierte Schätzer für das mediane OS 4,3 Monate mit 3-, 6-, 12- bzw. 24-Monats-Überlebensraten von 65, 38, 18 bzw. 12%. Im Vergleich dazu betragen die entsprechenden Werte in ZUMA-1 (Datenschnitt 11. August 2018) 89, 77, 58 bzw. 48%, das mediane Gesamtüberleben lag bei 17,4 Monaten. Im Full-Analysis-Set zeigt sich damit ebenfalls ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel.

Vergleich zwischen ZUMA-1 (Data Cut-off: 11. August 2021) und SCHOLAR-1 (unterstützend)

Tabelle 4-59: Standardisierte Schätzer für die Überlebensraten – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [mITT-Analysis-Set; Data Cut-off: 11. August 2021] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)

Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 mITT (N=98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=161)
Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)	Ja	11 (11,2)	41 (25,5)
Median OS, Monate [95%-KI]		12,3 [4,8; 40,0]	11,9 [8,9; NE]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,91 [0,51; 0,99]	0,95 (0,82; 0,99)
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,73 [0,37; 0,90]	0,76 [0,59; 0,86]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,55 [0,23; 0,78]	0,48 [0,32; 0,62]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,36 [0,11; 0,63]	0,43 [0,27; 0,57]

Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 mITT (N=98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=161)
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,36 [0,11; 0,63]	0,40 [0,25; 0,55]
36-Monats-Rate [95%-KI]		0,27 [0,07; 0,54]	0,40 [0,25; 0,55] ^c
48-Monats-Rate [95%-KI]		0,18 [0,03; 0,44]	0,37 [0,22; 0,52] ^c
60-Monats-Rate [95%-KI]		0,18 [0,03; 0,44]	0,37 [0,22; 0,52] ^c
<i>Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)</i>	Nein	66 (67,3)	80 (49,7)
Median OS, Monate [95%-KI]		20,8 [10,7; NE]	4,2 [3,3; 5,7]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,95 [0,87; 0,99]	0,64 [0,52; 0,73]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,76 [0,64; 0,84]	0,36 [0,26; 0,47]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,59 [0,46; 0,70]	0,16 [0,09; 0,25]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,52 [0,39; 0,63]	0,15 [0,08; 0,23]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,48 [0,36; 0,60]	0,10 [0,05; 0,19]
36-Monats-Rate [95%-KI]		0,47 [0,35; 0,58]	0,10 [0,05; 0,19] ^c
48-Monats-Rate [95%-KI]		0,45 [0,33; 0,57]	0,10 [0,05; 0,19] ^c
60-Monats-Rate [95%-KI]		0,45 [0,33; 0,57]	0,10 [0,05; 0,19] ^c
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Ja	4 (4,1)	29 (18,0)
Median OS, Monate [95%-KI]		16,5 [1,9; NE]	6,4 [5,1; 9,2]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,75 [0,13; 0,96]	0,79 [0,60; 0,90]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,59 [0,39; 0,74]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,31 [0,16; 0,48]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,19 [0,07; 0,36]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,19 [0,07; 0,36]
36-Monats-Rate [95%-KI]		0,25 [0,01; 0,67]	0,19 [0,07; 0,36] ^c
48-Monats-Rate [95%-KI]		0,25 [0,01; 0,67]	0,19 [0,07; 0,36] ^c
60-Monats-Rate [95%-KI]		0,25 [0,01; 0,67]	0,19 [0,07; 0,36] ^c
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Nein	17 (17,3)	11 (6,8)
Median OS, Monate [95%-KI]		NR [4,9; NE]	4,0 [1,2; 5,1]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,88 [0,61; 0,97]	0,55 [0,23; 0,78]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,76 [0,49; 0,90]	0,18 [0,03; 0,44]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,65 [0,38; 0,82]	0,09 [0,01; 0,33]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,65 [0,38; 0,82]	0,09 [0,01; 0,33]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,65 [0,38; 0,82]	0,00 [NE; NE]
36-Monats-Rate [95%-KI]		0,59 [0,33; 0,78]	0,00 [NE; NE]
48-Monats-Rate [95%-KI]		0,53 [0,28; 0,73]	0,00 [NE; NE]
60-Monats-Rate [95%-KI]		0,53 [0,28; 0,73]	0,00 [NE; NE]

Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 mITT (N=98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=161)
Zusammenfassung ^b , n (%)		98 (100)	161 (100)
Median OS, Monate [95%-KI]		23,5 [11,5; NE]	4,3 [4,0; 5,5]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,93 [0,86; 0,97]	0,66 [0,59; 0,73]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,74 [0,65; 0,82]	0,39 [0,31; 0,45]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,59 [0,49; 0,68]	0,19 [0,13; 0,25]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,52 [0,42; 0,61]	0,17 [0,12; 0,23]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,40; 0,59]	0,12 [0,07; 0,17]
36-Monats-Rate [95%-KI]		0,46 [0,36; 0,55]	0,12 [0,07; 0,17] ^c
48-Monats-Rate [95%-KI]		0,43 [0,33; 0,52]	0,12 [0,07; 0,17] ^c
60-Monats-Rate [95%-KI]		0,43 [0,33; 0,52]	0,12 [0,07; 0,17] ^c
<p>a: SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität</p> <p>b: Für die Studie SCHOLAR-1: standardisierte Überlebensrate mit einem 95%-KI mittels Bootstrap-Verfahren</p> <p>c: In der Studie SCHOLAR-1 fand nach Monat 24 nur noch eine eingeschränkte Datenerhebung statt, was vermutlich zu einer Überschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit führt.</p> <p>Cut-off-Datum: 11. August 2021</p> <p>Hinweis: Zum Zweck der Vergleichbarkeit wird das Gesamtüberleben von ZUMA-1 ausgehend vom Zeitpunkt der SCT bei den Patienten im SCT-Stratum berechnet und unterscheidet sich daher von dem in ZUMA-1 berichteten Endpunkt.</p> <p>(A)SCT: (Autologe) Stammzelltransplantation ([Autologous] Stem Cell Transplantation); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)</p>			

Der standardisierte Schätzer der zusammenfassenden Analyse der SCHOLAR-1 betrug für das mediane OS 4,3 Monate mit 3-, 6-, 12-, 24- bzw. 60-Monats-Überlebensraten von 66, 39, 19, 12 bzw. 12%. Im Vergleich dazu betragen die entsprechenden Werte in ZUMA-1 93, 74, 59, 50 bzw. 43%. Hier zeigt sich ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel. Zu beachten ist dabei, dass für die SCHOLAR-1 nach dem Monat 24 nur noch eine eingeschränkte Datenerhebung stattfand und so die Überlebenswahrscheinlichkeit vermutlich überschätzt wurde. Für die Überlebensraten nach SCT-Stratum liegen für Patienten mit SCT-Vorbehandlung aus der ZUMA-1 nur Daten von 15 Patienten vor, woraus sich keine Aussagen ableiten lassen.

Tabelle 4-60: Standardisierte Schätzer für die Überlebensraten – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [Full-Analysis-Set, Data Cut-off: 11. August 2021] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)

Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 FAS (N=108)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=162)
<i>Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)</i>	Ja	11 (10,2)	41 (25,3)
Median OS, Monate [95%-KI]		12,3 [4,8; 40,0]	11,9 [8,9; NE]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,91 [0,51; 0,99]	0,95 [0,82; 0,99]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,73 [0,37; 0,90]	0,76 [0,59; 0,86]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,55 [0,23; 0,78]	0,48 [0,32; 0,62]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,36 [0,11; 0,63]	0,43 [0,27; 0,57]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,36 [0,11; 0,63]	0,40 [0,25; 0,55]
36-Monats-Rate [95%-KI]		0,27 [0,07; 0,54]	0,40 [0,25; 0,55] ^c
48-Monats-Rate [95%-KI]		0,18 [0,03; 0,44]	0,37 [0,22; 0,52] ^c
60-Monats-Rate [95%-KI]		0,18 [0,03; 0,44]	0,37 [0,22; 0,52] ^c
<i>Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)</i>	Nein	75 (69,4)	81 (50,0)
Median OS, Monate [95%-KI]		15,8 [10,5; 64,1]	4,1 [3,3; 5,6]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,89 [0,80; 0,95]	0,63 [0,51; 0,72]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,77 [0,66; 0,85]	0,36 [0,26; 0,46]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,57 [0,45; 0,68]	0,16 [0,09; 0,25]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,47 [0,35; 0,57]	0,14 [0,08; 0,23]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,44 [0,33; 0,55]	0,10 [0,05; 0,18]
36-Monats-Rate [95%-KI]		0,43 [0,31; 0,53]	0,10 [0,05; 0,18] ^c
48-Monats-Rate [95%-KI]		0,41 [0,30; 0,52]	0,10 [0,05; 0,18] ^c
60-Monats-Rate [95%-KI]		0,41 [0,30; 0,52]	0,10 [0,05; 0,18] ^c
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Ja	4 (3,7)	29 (17,9)
Median OS, Monate [95%-KI]		16,5 [1,9; NE]	6,4 [5,1; 9,2]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,75 [0,13; 0,96]	0,79 [0,60; 0,90]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,59 [0,39; 0,74]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,31 [0,16; 0,48]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,19 [0,07; 0,36]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,19 [0,07; 0,36]
36-Monats-Rate [95%-KI]		0,25 [0,01; 0,67]	0,19 [0,07; 0,36] ^c
48-Monats-Rate [95%-KI]		0,25 [0,01; 0,67]	0,19 [0,07; 0,36] ^c
60-Monats-Rate [95%-KI]		0,25 [0,01; 0,67]	0,19 [0,07; 0,36] ^c

Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 FAS (N=108)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=162)
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Nein	18 (16,7)	11 (6,8)
Median OS, Monate [95%-KI]		NR [8,1; NE]	4,0 [1,2; 5,1]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,89 [0,62; 0,97]	0,55 [0,23; 0,78]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,83 [0,57; 0,94]	0,18 [0,03; 0,44]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,67 [0,40; 0,83]	0,09 [0,01; 0,33]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,67 [0,40; 0,83]	0,09 [0,01; 0,33]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,67 [0,40; 0,83]	0,00 [NE; NE]
36-Monats-Rate [95%-KI]		0,61 [0,35; 0,79]	0,00 [NE; NE]
48-Monats-Rate [95%-KI]		0,56 [0,31; 0,75]	0,00 [NE; NE]
60-Monats-Rate [95%-KI]		0,56 [0,31; 0,75]	0,00 [NE; NE]
<i>Zusammenfassung, n (%)</i>		108 (100,0)	162 (100,0)
Median OS, Monate [95%-KI]		16,7 [11,4; 46,7]	4,3 [3,9; 5,4]
3-Monats-Rate [95%-KI]		0,89 [0,81; 0,94]	0,65 [0,58; 0,72]
6-Monats-Rate [95%-KI]		0,77 [0,68; 0,84]	0,38 [0,31; 0,45]
12-Monats-Rate [95%-KI]		0,58 [0,48; 0,67]	0,18 [0,13; 0,25]
18-Monats-Rate [95%-KI]		0,49 [0,39; 0,58]	0,17 [0,11; 0,23]
24-Monats-Rate [95%-KI]		0,47 [0,38; 0,56]	0,12 [0,07; 0,17]
36-Monats-Rate [95%-KI]		0,44 [0,34; 0,53]	0,12 [0,07; 0,17] ^c
48-Monats-Rate [95%-KI]		0,41 [0,31; 0,50]	0,11 [0,07; 0,17] ^c
60-Monats-Rate [95%-KI]		0,41 [0,31; 0,50]	0,11 [0,07; 0,17] ^c
<p>a: SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität</p> <p>b: Für die Studie SCHOLAR-1: standardisierte Überlebensrate mit einem 95%-KI mittels Bootstrap-Verfahren</p> <p>c: In der Studie SCHOLAR-1 fand nach Monat 24 nur noch eine eingeschränkte Datenerhebung statt, was vermutlich zu einer Überschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit führt.</p> <p>Cut-off-Datum: 11. August 2021</p> <p>Hinweis: Zum Zweck der Vergleichbarkeit wird das Gesamtüberleben von ZUMA-1 ausgehend vom Zeitpunkt der SCT bei den Patienten im SCT-Stratum berechnet und unterscheidet sich daher von dem in ZUMA-1 berichteten Endpunkt.</p> <p>(A)SCT: (Autologe) Stammzelltransplantation ([Autologous] Stem Cell Transplantation); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)</p>			

Im Full-Analysis-Set der zusammenfassenden Analyse der SCHOLAR-1 betrug der standardisierte Schätzer für das mediane OS 4,3 Monate mit 3-, 6-, 12-, 24- bzw. 60-Monats-Überlebensraten von 65, 38, 18, 12% bzw. 11%. Im Vergleich dazu betragen die entsprechenden Werte in ZUMA-1 (Datenschnitt 11. August 2021) 89, 77, 58, 47% bzw. 41%, das mediane Gesamtüberleben lag bei 16,7 Monaten. Im Full-Analysis-Set zeigt sich damit ebenfalls, trotz einer möglichen Verzerrung zuungunsten von Axi-Cel (aufgrund des unterschiedlichen Follow-up), ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel. Für die

Überlebensraten nach SCT-Stratum liegen für Patienten mit SCT-Vorbehandlung aus der ZUMA-1 nur Daten von 15 Patienten vor, woraus sich keine Aussagen ableiten lassen.

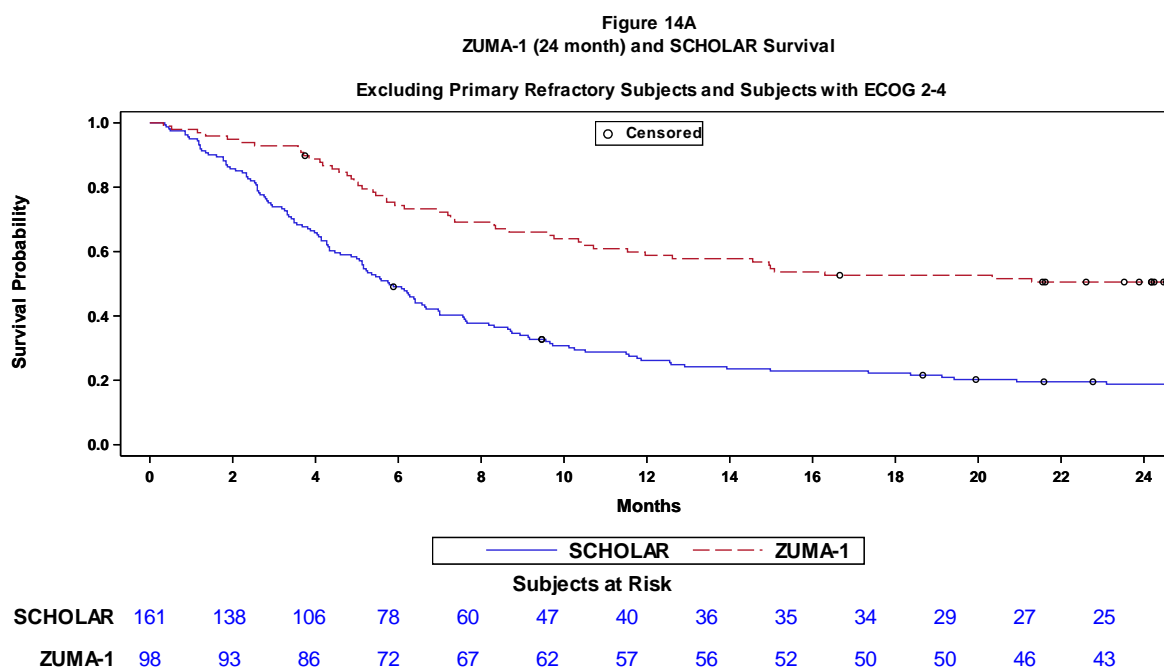
Die Ergebnisse des standardisierten Vergleichs des OS sind nachfolgend dargestellt:

Standardisierter Vergleich ZUMA-1 (Data Cut-off: 11. August 2018) versus SCHOLAR-1

Tabelle 4-61: Standardisierter Vergleich des OS – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [mITT-Analyse-Set; Data Cut-off: 11. August 2018] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)

Parameter	ZUMA-1 mITT (N=98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=161)	Standardisierte Differenz ^a /Ratio ^b [95%-KI]
Medianes OS, Monate	NR	4,3	11,0 [6,0; 17,1]
3-Monats-Überlebensrate	0,93	0,66	1,40 [1,26; 1,58]
6-Monats-Überlebensrate	0,74	0,39	1,94 [1,59; 2,43]
12-Monats-Überlebensrate	0,59	0,19	3,10 [2,24; 4,55]
18-Monats-Überlebensrate	0,53	0,17	3,08 [2,18; 4,59]
24-Monats-Überlebensrate	0,51	0,12	4,17 [2,82; 7,00]

a: Für das mediane OS wurde die standardisierte Differenz berechnet.
b: Für die Überlebensraten zu den verschiedenen Zeitpunkten wurden standardisierte Ratios berechnet.
Falls das standardisierte Risiko größer als 1 ist, bedeutet dies, dass die Überlebensrate für ZUMA-1 höher ist als für SCHOLAR-1. Wenn das Konfidenzintervall die 1 nicht enthält, sind die Überlebensraten signifikant unterschiedlich.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; NR: Nicht erreicht (Not Reached); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)



Page 1 of 1

SCHOLAR 5.8 (5.0-6.7)
ZUMA-1 NR (11.5-NR)
PROGRAM NAME: F_OS

DATE: 15:02/09DEC2021

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für OS (Cut-off-Datum ZUMA-1: 11. August 2018) – Patienten des mITT-Sets (ZUMA-1) und des Survival Sets (SCHOLAR-1)
mITT: Modified Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Tabelle 4-62: Standardisierter Vergleich des OS: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [mITT-Analysis-Set; Data Cut-off: 11. August 2018] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)

Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 mITT (N=98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=161)	Wert
Refraktär nach ≥ 2 Therapielinien, n (%)	Ja	11 (11,2)	41 (25,5)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				0,04 [-0,85; 0,94]
Hazard Ratio [95%-KI]				1,05 [0,43; 2,56]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				217,706

Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 mITT (N=98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=161)	Wert
<i>Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)</i>	Nein	66 (67,3)	80 (49,7)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				-1,25 [-1,67; -0,83]
Hazard Ratio [95%-KI]				0,29 [0,19; 0,43]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				903,803
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Ja	4 (4,1)	29 (18,0)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				NA
Hazard Ratio [95%-KI]				NA
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				NA
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Nein	17 (17,3)	11 (6,8)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				-1,83 [-2,89; -0,77]
Hazard Ratio [95%-KI]				0,16 [0,06; 0,46]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				88,596
<i>Stratifiziertes Cox- Proportional-Hazards-Modell, n (%)</i>		94 (95,9)	132 (82,0)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				-1,18 [-1,55; -0,81]
Hazard Ratio [95%-KI]				0,31 [0,21; 0,44]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				1217,288
p-Wert				<0,0001
<p>a: SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität</p> <p>Hinweis: Zum Zweck der Vergleichbarkeit wird das OS von ZUMA-1 ausgehend vom Zeitpunkt der SCT bei den Patienten im SCT-Stratum berechnet und unterscheidet sich daher von dem in ZUMA-1 berichteten Endpunkt. Strata mit weniger als 5 Patienten in ZUMA-1 oder SCHOLAR-1 werden im stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berücksichtigt.</p> <p>(A)SCT: (Autologe) Stammzelltransplantation ([Autologous] Stem Cell Transplantation); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NA: Nicht verfügbar (Not Available); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)</p>				

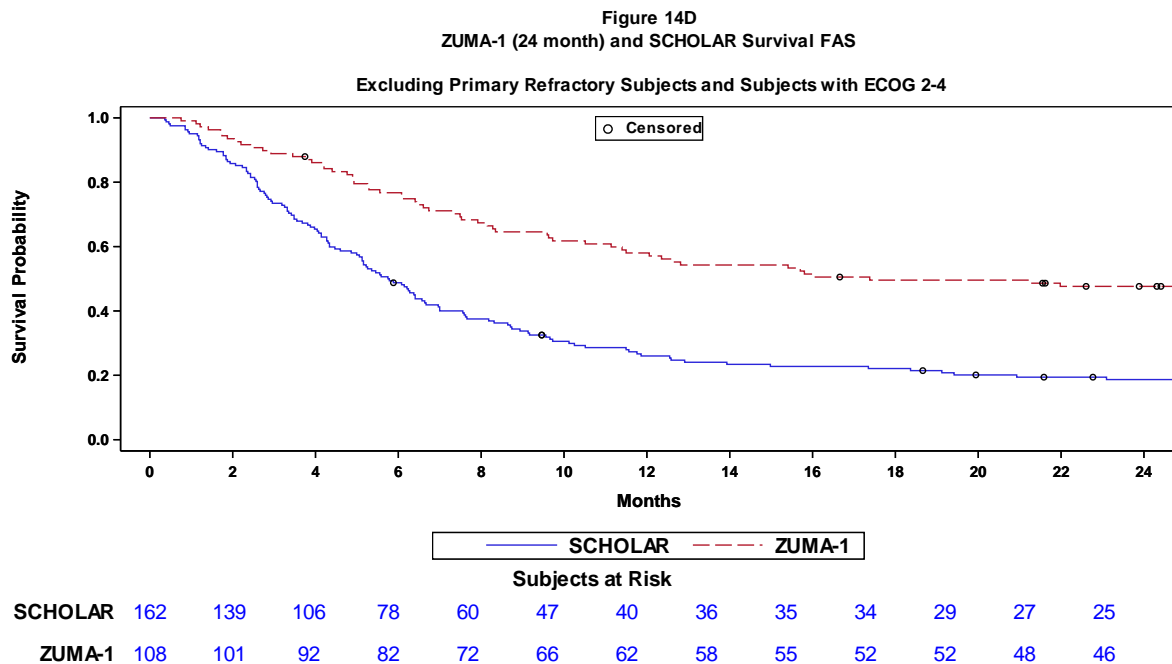
Die standardisierte Differenz des medianen OS lag bei 11,0 Monaten [6,0; 17,1] (ZUMA-1: mITT-Analyse-Set). Die standardisierten Ratios der 3-, 6-, 12- bzw. 24-Monats-Überlebensraten betragen 1,40 (95%-KI: [1,26; 1,58]), 1,94 (95%-KI: [1,59; 2,43]), 3,10

(95%-KI: [2,24; 4,55]) bzw. 4,17 (95%-KI: [2,82; 7,00]). Das Hazard Ratio des nach den präspezifizierten Kovariaten stratifizierten Cox-Modells lag bei 0,31 (95%-KI: [0,21; 0,44]). Das Mortalitätsrisiko ist somit unter der Behandlung mit Axi-Cel gegenüber der Salvage-Therapie in SCHOLAR-1 um 69% reduziert. Der zugehörige p-Wert war signifikant und lag bei $p < 0,0001$.

Tabelle 4-63: Standardisierter Vergleich des OS – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [Full-Analysis-Set; Data Cut-off: 11. August 2018] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)

Parameter	ZUMA-1 FAS (N=108)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=162)	Standardisierte Differenz ^a /Ratio ^b [95%-KI]
Medianes OS, Monate	17,4	4,3	11,5 [6,4; 17,7]
3-Monats-Überlebensrate	0,89	0,65	1,36 [1,21; 1,53]
6-Monats-Überlebensrate	0,77	0,38	2,02 [1,67; 2,56]
12-Monats-Überlebensrate	0,58	0,18	3,13 [2,30; 4,74]
18-Monats-Überlebensrate	0,50	0,17	2,95 [2,12; 4,64]
24-Monats-Überlebensrate	0,48	0,12	4,06 [2,69; 6,87]

a: Für das mediane OS wurde die standardisierte Differenz berechnet.
b: Für die Überlebensraten zu den verschiedenen Zeitpunkten wurden standardisierte Ratios berechnet.
Falls das standardisierte Risiko größer als 1 ist, bedeutet dies, dass die Überlebensrate für ZUMA-1 höher ist als für SCHOLAR-1. Wenn das Konfidenzintervall die 1 nicht enthält, sind die Überlebensraten signifikant unterschiedlich.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)



Page 1 of 1

SCHOLAR 5.8 (5.0-6.6)
ZUMA-1 17.4 (11.1-NR)
PROGRAM NAME: F_OS

DATE: 15:02/09DEC2021

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für OS (Cut-off-Datum ZUMA-1: 11. August 2018) – Patienten des FAS (ZUMA-1) und des Survival FAS (SCHOLAR-1)
FAS: Full-Analysis-Set; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Tabelle 4-64: Standardisierter Vergleich des OS: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [Full-Analysis-Set; Data Cut-off: 11. August 2018 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)

Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 FAS (N=108)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=162)	Wert
Refraktär nach ≥ 2 Therapielinien, n (%)	Ja	11 (10,2)	41 (25,3)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				0,04 [-0,85; 0,94]
Hazard Ratio [95%-KI]				1,05 [0,43; 2,56]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				217,706

Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 FAS (N=108)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=162)	Wert
<i>Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)</i>	Nein	75 (69,4)	81 (50,0)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				-1,12 [-1,51; -0,74]
Hazard Ratio [95%-KI]				0,32 [0,22; 0,48]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				1.000,514
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Ja	4 (3,7)	29 (17,9)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				NA
Hazard Ratio [95%-KI]				NA
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				NA
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Nein	18 (16,7)	11 (6,8)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				-2,06 [-3,13; -0,99]
Hazard Ratio [95%-KI]				0,13 [0,04; 0,37]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				87,541
<i>Stratifiziertes Cox- Proportional-Hazards-Modell, n (%)</i>		104 (96,3)	133 (82,1)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				-1,11 [-1,46; -0,76]
Hazard Ratio [95%-KI]				0,33 [0,23; 0,47]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				1.313,966
p-Wert				<0,0001
<p>a: SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität</p> <p>Hinweis: Zum Zweck der Vergleichbarkeit wird das OS von ZUMA-1 ausgehend vom Zeitpunkt der SCT bei den Patienten im SCT-Stratum berechnet und unterscheidet sich daher von dem in ZUMA-1 berichteten Endpunkt. Strata mit weniger als 5 Patienten in ZUMA-1 oder SCHOLAR-1 werden im stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berücksichtigt.</p> <p>(A)SCT: (Autologe) Stammzelltransplantation ([Autologous] Stem Cell Transplantation); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NA: Nicht verfügbar (Not Available); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)</p>				

Die standardisierte Differenz des medianen OS lag im Full-Analysis-Set bei 11,5 Monaten (95%-KI [6,4; 17,7]). Die standardisierten Ratios der 3-, 6-, 12- bzw. 24-Monats-Überlebensraten betragen 1,36 (95%-KI: [1,21; 1,53]), 2,02 (95%-KI: [1,67; 2,56]), 3,13

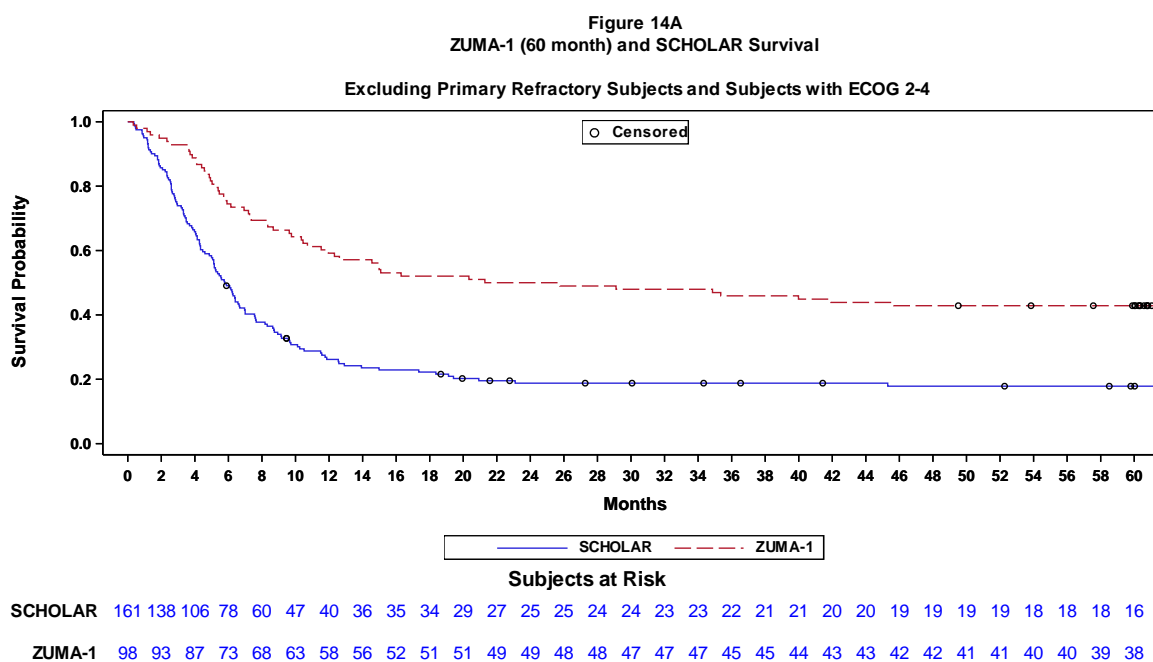
(95%-KI: [2,30; 4,74]) bzw. 4,06 (95%-KI: [2,69; 6,87]). Das Hazard Ratio des nach den präspezifizierten Kovariaten stratifizierten Cox-Modells lag bei 0,33 (95%-KI: [0,23; 0,47]). Das Mortalitätsrisiko ist somit unter der Behandlung mit Axi-Cel gegenüber der Salvage-Therapie in SCHOLAR-1 um 67% reduziert. Der zugehörige p-Wert war signifikant und lag bei $p < 0,0001$.

Standardisierter Vergleich ZUMA-1 (Data Cut-off: 11. August 2021) versus SCHOLAR-1 (unterstützend)

Tabelle 4-65: Standardisierter Vergleich des OS – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [mITT-Analyse-Set; Data Cut-off: 11. August 2021] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)

Parameter	ZUMA-1 mITT (N=98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=161)	Standardisierte Differenz ^a /Ratio ^b [95%-KI]
Medianes OS, Monate	23,5	4,3	17,0 [NE; 58,4]
3-Monats-Überlebensrate	0,93	0,66	1,40 [1,26; 1,58]
6-Monats-Überlebensrate	0,74	0,39	1,94 [1,59; 2,43]
12-Monats-Überlebensrate	0,59	0,19	3,13 [2,26; 4,57]
18-Monats-Überlebensrate	0,52	0,17	3,04 [2,16; 4,56]
24-Monats-Überlebensrate	0,50	0,12	4,13 [2,78; 6,92]
36-Monats-Überlebensrate ^c	0,46	0,12	3,78 [2,53; 6,34]
48-Monats-Überlebensrate ^c	0,43	0,12	3,67 [2,40; 6,23]
60-Monats-Überlebensrate ^c	0,43	0,12	3,67 [2,40; 6,23]

a: Für das mediane OS wurde die standardisierte Differenz berechnet.
b: Für die Überlebensraten zu den verschiedenen Zeitpunkten wurden standardisierte Ratios berechnet.
c: Der Vergleich zwischen ZUMA-1 mit dem Datenschnitt zum 11. August 2021 und der SCHOLAR-1 ist hochverzerrt, da in der Studie SCHOLAR-1 nach dem 24. Monat nur noch eine eingeschränkte Datenerhebung stattfand.
Falls das standardisierte Risiko größer als 1 ist, bedeutet dies, dass die Überlebensrate für ZUMA-1 höher ist als für SCHOLAR-1. Wenn das Konfidenzintervall die 1 nicht enthält, sind die Überlebensraten signifikant unterschiedlich.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)



Page 1 of 1

SCHOLAR-1 5.8 (5.0-6.7)
ZUMA-1 23.5 (11.5-NR)
PROGRAM NAME: F_OS

DATE: 10:18/15DEC2021

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für OS (Cut-off-Datum ZUMA-1: 11. August 2021) – Patienten des mITT-Sets (ZUMA-1) und des Survival Sets (SCHOLAR-1)
mITT: Modified Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Tabelle 4-66: Standardisierter Vergleich des OS: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [mITT-Analysis-Set; Data Cut-off: 11. August 2021] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)

Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 mITT (N=98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=161)	Wert ^b
Refraktär nach ≥ 2 Therapielinien, n (%)	Ja	11 (11,2)	41 (25,5)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				0,30 [-0,46; 1,06]
Hazard Ratio [95%-KI]				1,35 [0,63; 2,90]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				236,193

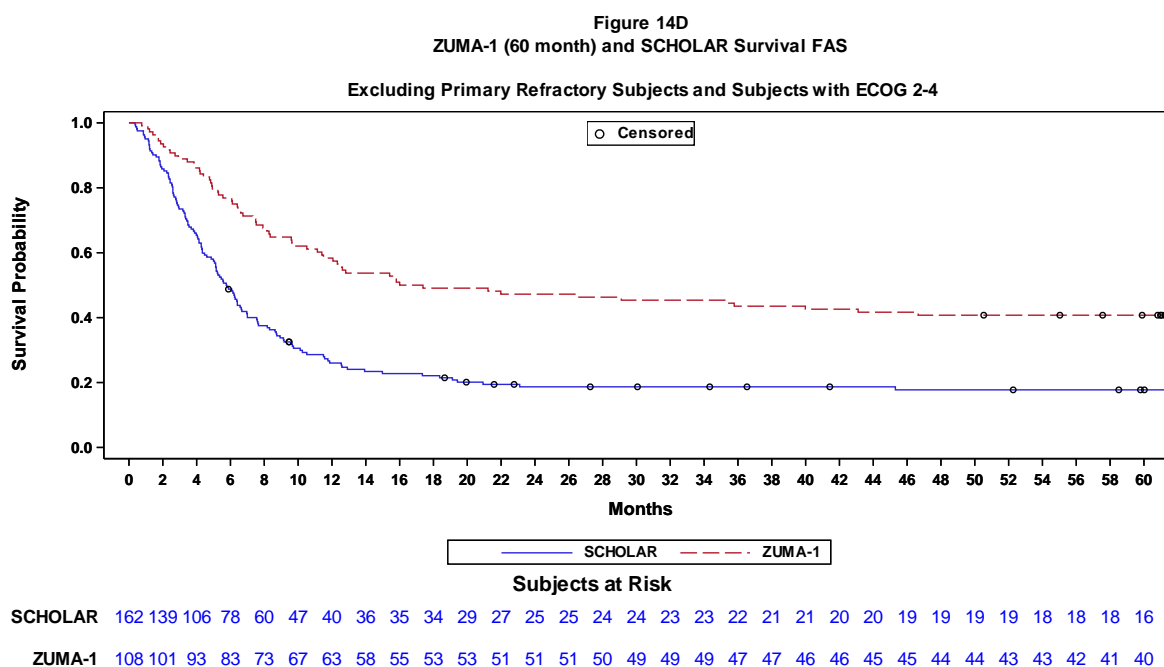
Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 mITT (N=98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=161)	Wert ^b
<i>Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)</i>	Nein	66 (67,3)	80 (49,7)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				-1,19 [-1,60; -0,78]
Hazard Ratio [95%-KI]				0,30 [0,20; 0,46]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				925,284
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Ja	4 (4,1)	29 (18,0)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				NA
Hazard Ratio [95%-KI]				NA
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				NA
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Nein	17 (17,3)	11 (6,8)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				-1,83 [-2,89; -0,77]
Hazard Ratio [95%-KI]				0,16 [0,06; 0,46]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				97,997
<i>Stratifiziertes Cox- Proportional-Hazards-Modell, n (%)</i>		94 (95,9)	132 (82,0)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				-1,05 [-1,41; -0,70]
Hazard Ratio [95%-KI]				0,35 [0,24; 0,50]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				1.271,598
p-Wert				<0,0001
<p>a: SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität</p> <p>b: Der Vergleich zwischen ZUMA-1 mit dem Datenschnitt zum 11. August 2021 und der SCHOLAR-1 ist hochverzerrt, da in der Studie SCHOLAR-1 nach dem 24. Monat nur noch eine eingeschränkte Datenerhebung stattfand.</p> <p>Hinweis: Zum Zweck der Vergleichbarkeit wird das OS von ZUMA-1 ausgehend vom Zeitpunkt der SCT bei den Patienten im SCT-Stratum berechnet und unterscheidet sich daher von dem in ZUMA-1 berichteten Endpunkt. Strata mit weniger als 5 Patienten in ZUMA-1 oder SCHOLAR-1 werden im stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berücksichtigt.</p> <p>(A)SCT: (Autologe) Stammzelltransplantation ([Autologous] Stem Cell Transplantation); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NA: Nicht verfügbar (Not Available); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)</p>				

Die standardisierte Differenz des medianen OS lag im mITT-Set bei 17,0 Monaten (95%-KI [NE; 58,4]). Die standardisierten Ratios der 3-, 6-, 12-, 24-, bzw. 60-Monats-Überlebensraten betragen 1,40 (95%-KI: [1,26; 1,58]), 1,94 (95%-KI: [1,59; 2,43]), 3,13 (95%-KI: [2,26; 4,57]), 4,13 (95%-KI: [2,78; 6,92]) bzw. 3,67 (95%-KI: [2,40; 6,23]). Das Hazard Ratio des nach den präspezifizierten Kovariaten stratifizierten Cox-Modells lag bei 0,35 (95%-KI: [0,24; 0,50]). Das Mortalitätsrisiko ist somit unter der Behandlung mit Axi-Cel gegenüber der Salvage-Therapie in SCHOLAR-1 um 65% reduziert. Der zugehörige p-Wert war signifikant und lag bei $p < 0,0001$. Zu beachten ist, dass für die SCHOLAR-1 keine systematische Nachbeobachtung stattfand und es dadurch beim Vergleich mit den 5-Jahres-Daten der ZUMA-1 zu einer Verzerrung zuungunsten von Axi-Cel kommt.

Tabelle 4-67: Standardisierter Vergleich des OS – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [Full-Analysis-Set; Data Cut-off: 11. August 2021] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)

Parameter	ZUMA-1 FAS (N=108)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=162)	Standardisierte Differenz ^a /Ratio ^b [95%-KI]
Medianes OS, Monate	16,7	4,3	12,4 [6,4; 40,6]
3-Monats-Überlebensrate	0,89	0,65	1,36 [1,21; 1,53]
6-Monats-Überlebensrate	0,77	0,38	2,03 [1,67; 2,56]
12-Monats-Überlebensrate	0,58	0,18	3,15 [2,32; 4,76]
18-Monats-Überlebensrate	0,49	0,17	2,93 [2,09; 4,60]
24-Monats-Überlebensrate	0,47	0,12	4,02 [2,65; 6,81]
36-Monats-Überlebensrate ^c	0,44	0,12	3,70 [2,42; 6,34]
48-Monats-Überlebensrate ^c	0,41	0,11	3,59 [2,33; 6,32]
60-Monats-Überlebensrate ^c	0,41	0,11	3,59 [2,33; 6,32]

a: Für das mediane OS wurde die standardisierte Differenz berechnet.
b: Für die Überlebensraten zu den verschiedenen Zeitpunkten wurden standardisierte Ratios berechnet.
c: Der Vergleich zwischen ZUMA-1 mit dem Datenschnitt zum 11. August 2021 und der SCHOLAR-1 ist hochverzerrt, da in der Studie SCHOLAR-1 nach dem 24. Monat nur noch eine eingeschränkte Datenerhebung stattfand.
Falls das standardisierte Risiko größer als 1 ist, bedeutet dies, dass die Überlebensrate für ZUMA-1 höher ist als für SCHOLAR-1. Wenn das Konfidenzintervall die 1 nicht enthält, sind die Überlebensraten signifikant unterschiedlich.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)



Page 1 of 1

SCHOLAR-1 5.8 (5.0-6.6)
ZUMA-1 16.7 (11.4-46.7)
PROGRAM NAME: F_OS

DATE: 10/18/15DEC2021

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für OS (Cut-off-Datum ZUMA-1: 11. August 2021) – Patienten des FAS (ZUMA-1) und des Survival FAS (SCHOLAR-1)
FAS: Full-Analysis-Set; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Tabelle 4-68: Standardisierter Vergleich des OS: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [Full-Analysis-Set; Data Cut-off: 11. August 2021] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)

Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 FAS (N=108)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=162)	Wert ^b
Refraktär nach ≥ 2 Therapielinien, n (%)	Ja	11 (10,2)	41 (25,3)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				0,30 [-0,46; 1,06]
Hazard Ratio [95%-KI]				1,35 [0,63; 2,90]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				236,193

Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 FAS (N=108)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=162)	Wert ^b
<i>Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)</i>	Nein	75 (69,4)	81 (50,0)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				-1,08 [-1,46; -0,70]
Hazard Ratio [95%-KI]				0,34 [0,23; 0,50]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				1021,975
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Ja	4 (4,1)	29 (18,0)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				NA
Hazard Ratio [95%-KI]				NA
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				NA
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Nein	18 (16,7)	11 (6,8)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				-2,06 [-3,13; -0,99]
Hazard Ratio [95%-KI]				0,13 [0,04; 0,37]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				97,306
<i>Stratifiziertes Cox- Proportional-Hazards-Modell, n (%)</i>		104 (96,3)	133 (82,1)	
Regressionskoeffizient [95%-KI]				-1,00 [-1,34; -0,66]
Hazard Ratio [95%-KI]				0,37 [0,26; 0,52]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				1368,479
p-Wert				<0,0001
<p>a: SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität</p> <p>b: Der Vergleich zwischen ZUMA-1 mit dem Datenschnitt zum 11. August 2021 und der SCHOLAR-1 ist hochverzerrt, da in der Studie SCHOLAR-1 nach dem 24. Monat nur noch eine eingeschränkte Datenerhebung stattfand.</p> <p>Hinweis: Zum Zweck der Vergleichbarkeit wird das OS von ZUMA-1 ausgehend vom Zeitpunkt der SCT bei den Patienten im SCT-Stratum berechnet und unterscheidet sich daher von dem in ZUMA-1 berichteten Endpunkt. Strata mit weniger als 5 Patienten in ZUMA-1 oder SCHOLAR-1 werden im stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berücksichtigt.</p> <p>(A)SCT: (Autologe) Stammzelltransplantation ([Autologous] Stem Cell Transplantation); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NA: Nicht verfügbar (Not Available); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)</p>				

Die standardisierte Differenz des medianen OS lag im Full-Analysis-Set bei 12,4 Monaten (95%-KI [6,4; 40,6]) Die standardisierten Ratios der 3-, 6-, 12-, 24- bzw. 18-Monats-Überlebensraten betragen 1,36 (95%-KI: [1,21; 1,53]), 2,03 (95%-KI: [1,67; 2,56]), 3,15 (95%-KI: [2,32; 4,76]), 4,02 (95%-KI: [2,65; 6,81]) bzw. 2,93 (95%-KI: [2,09; 4,60]). Das Hazard Ratio des nach den präspezifizierten Kovariaten stratifizierten Cox-Modells lag bei 0,37 (95%-KI: [0,26; 0,52]). Das Mortalitätsrisiko ist somit unter der Behandlung mit Axi-Cel gegenüber der Salvage-Therapie in SCHOLAR-1, trotz einer Verzerrung zuungunsten von Axi-Cel (aufgrund des unterschiedlichen Follow-up), um 63% reduziert. Der zugehörige p-Wert war signifikant und lag bei $p < 0,0001$.

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

4.3.2.3.3.2 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 4-69: 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 [5].</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>
SCHOLAR-1	Der Endpunkt wurde in SCHOLAR-1 nicht erhoben.
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; IWG: International Working Group; mITT: Modified Intention to Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)	

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. Aktuellere Daten sind für diesen Endpunkt nicht verfügbar.

ZUMA-1

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set)

Parameter	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
Prüfarztbewertung			
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]

Parameter	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
<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
<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

Parameter	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
<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.

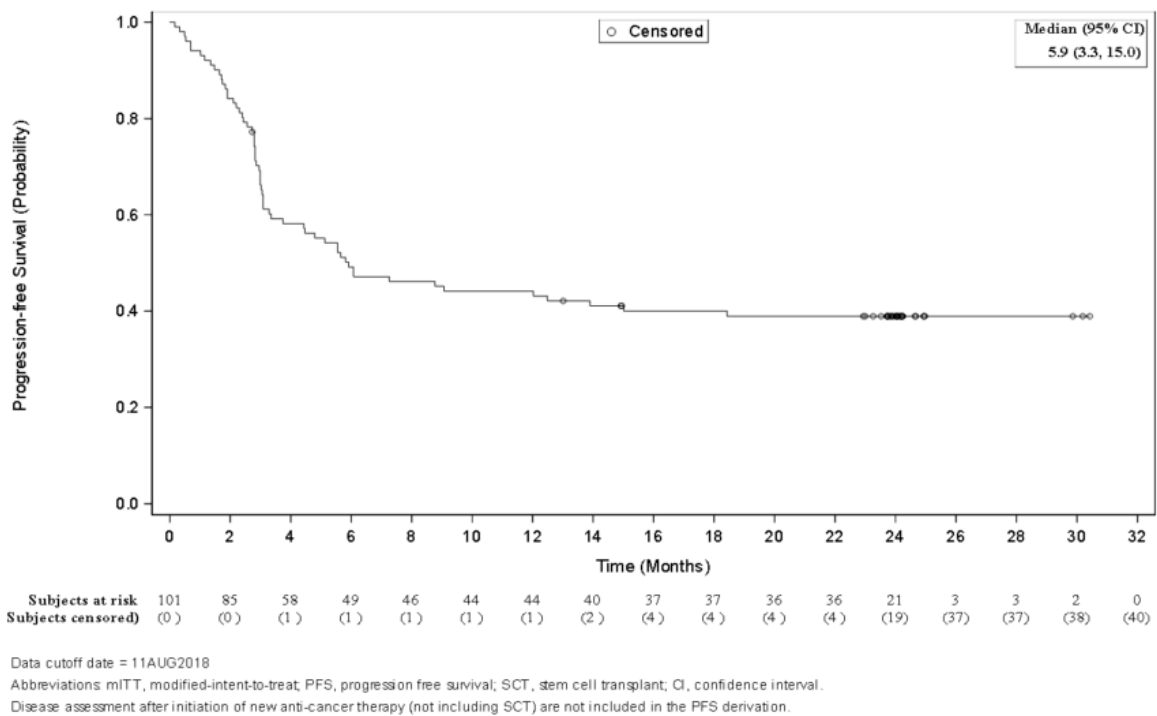


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analyses-Sets

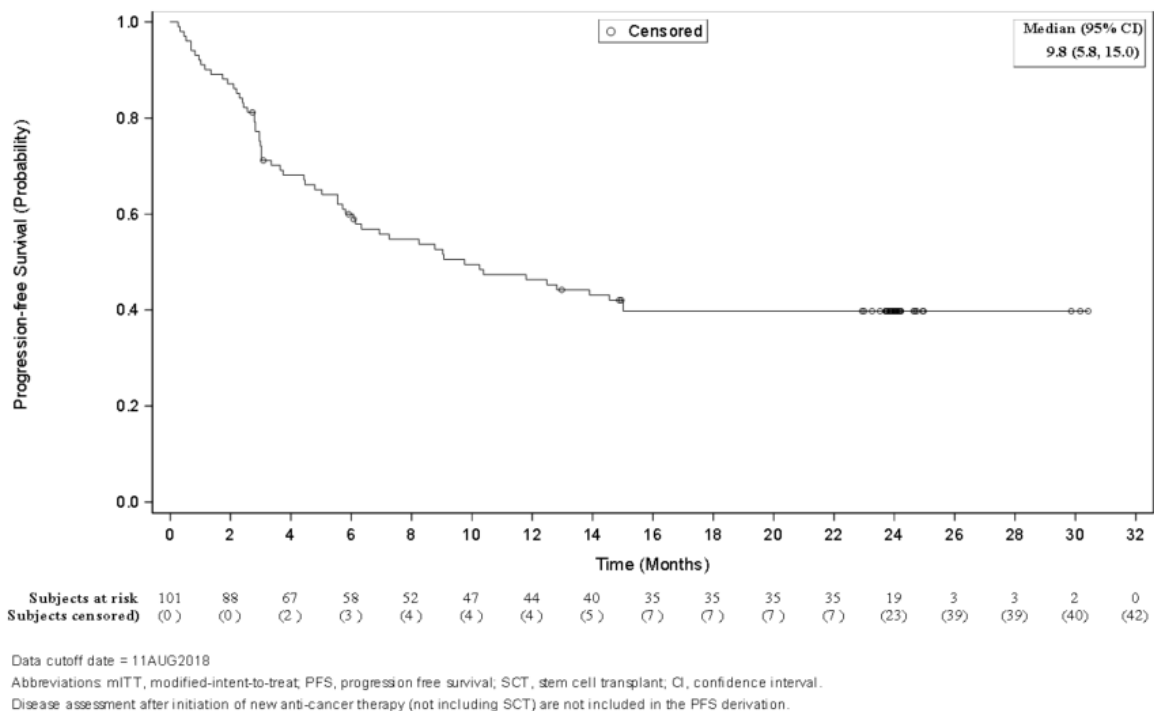


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analyses-Sets

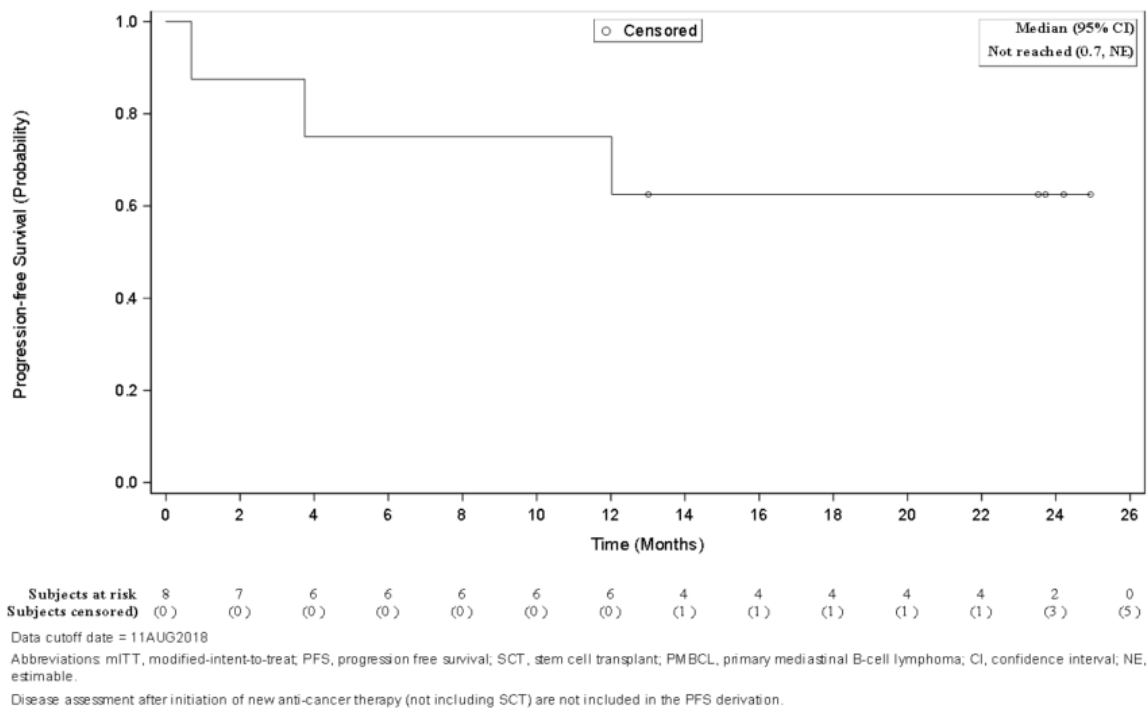


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysesets

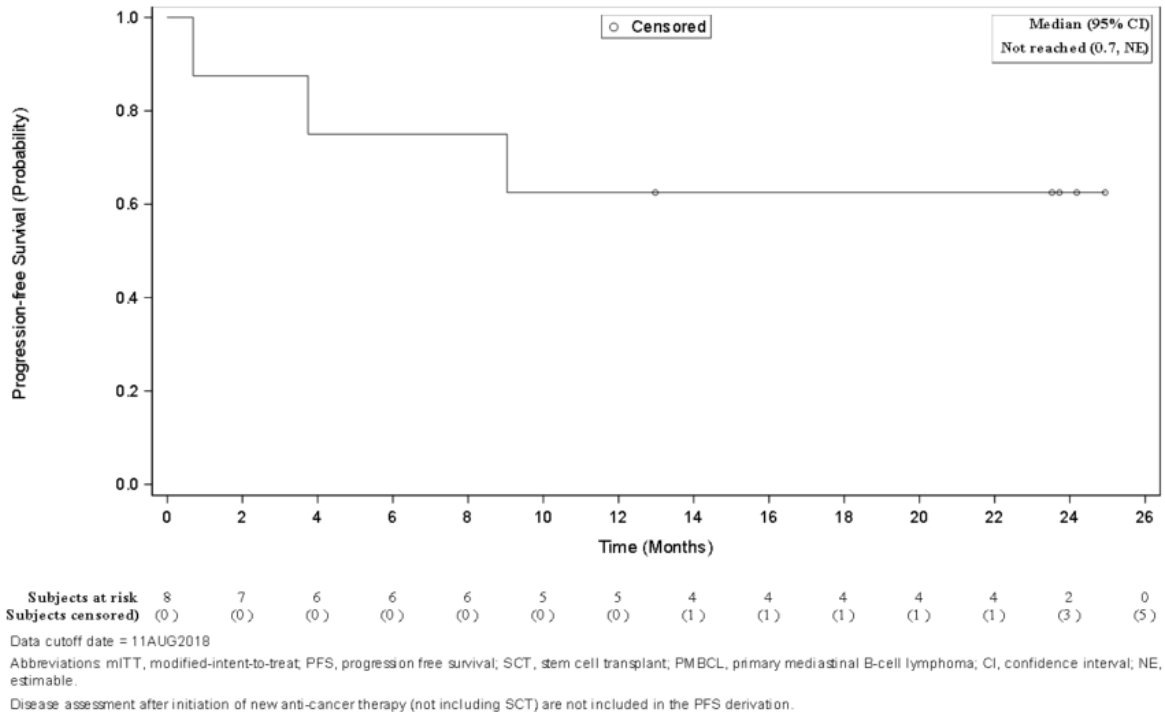


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysesets

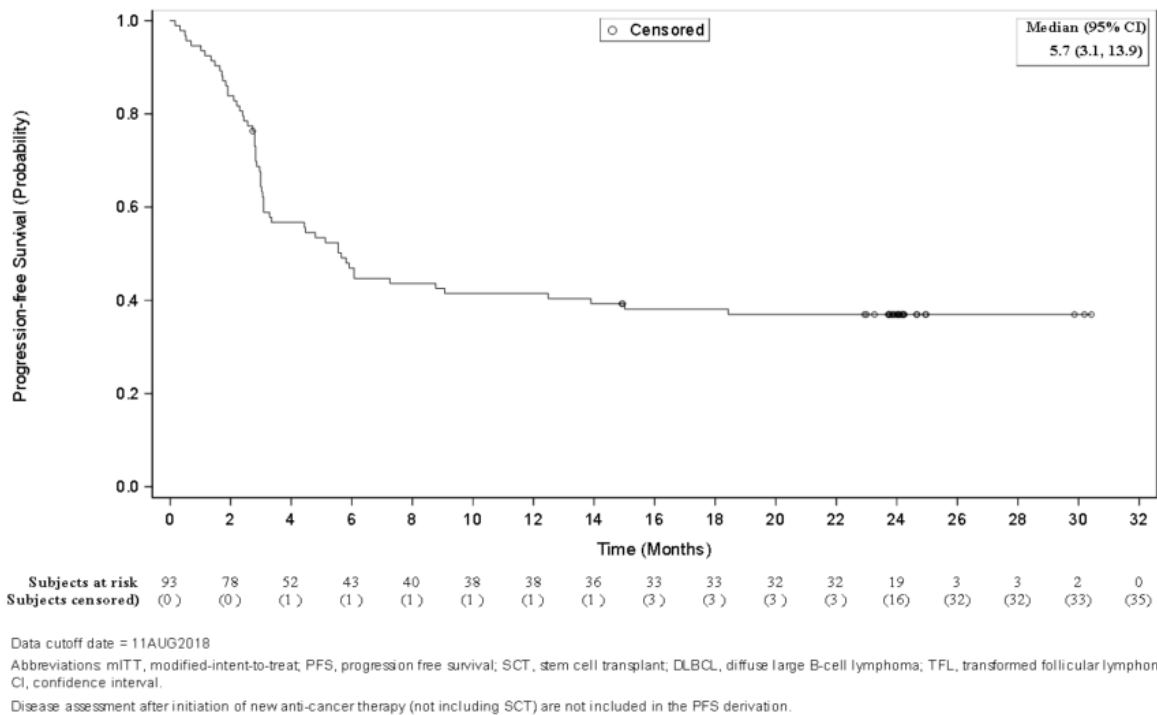


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysesets

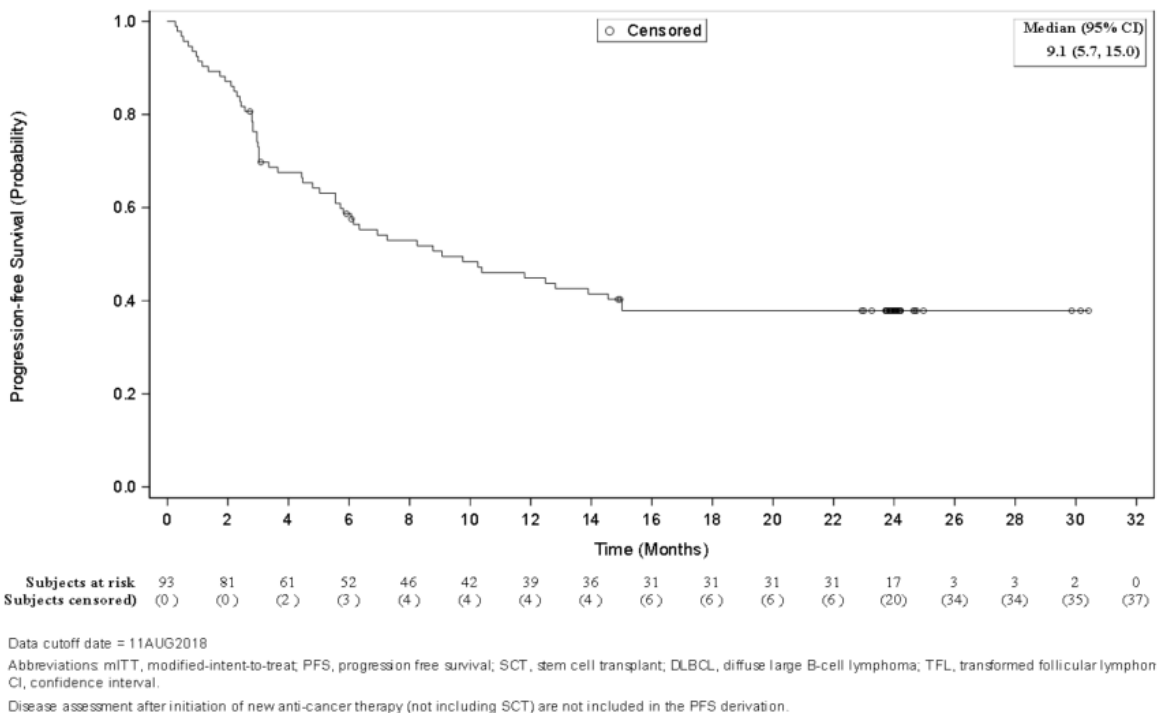


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysesets

Zusätzlich werden nachfolgend die Ergebnisse anhand des Full-Analysis-Sets dargestellt (Sensitivitätsanalyse).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)

Parameter	PMBCL (N=9)	DLBCL+TFL (N=102)	Gesamt (N=111)
Prüfarztbewertung			
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
<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

Parameter	PMBCL (N=9)	DLBCL+TFL (N=102)	Gesamt (N=111)
<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 follikuläres Lymphom			

Die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets 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 Full-Analysis-Sets 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]).

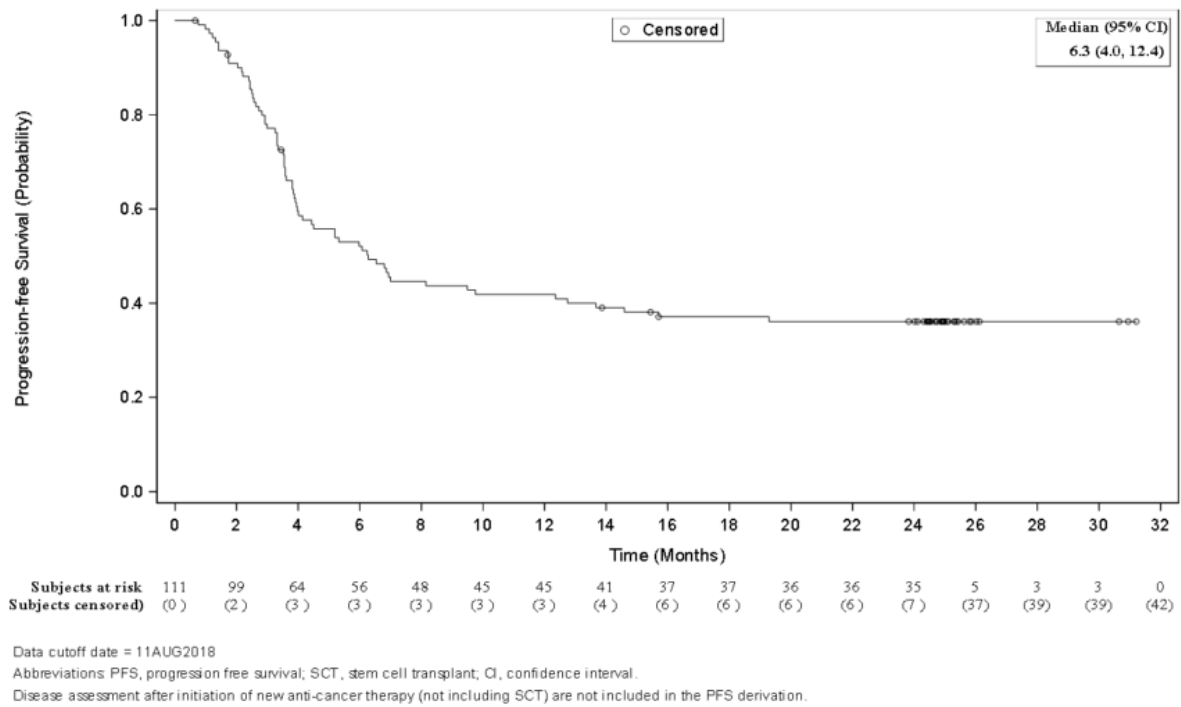


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets

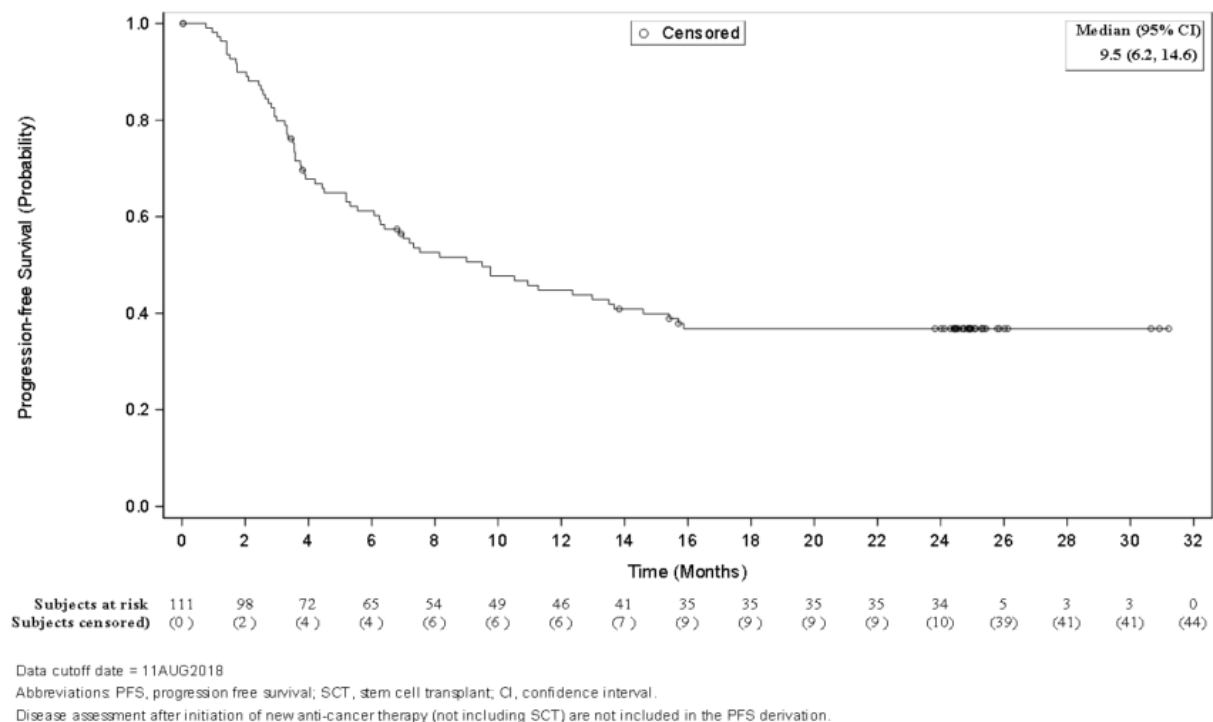


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets

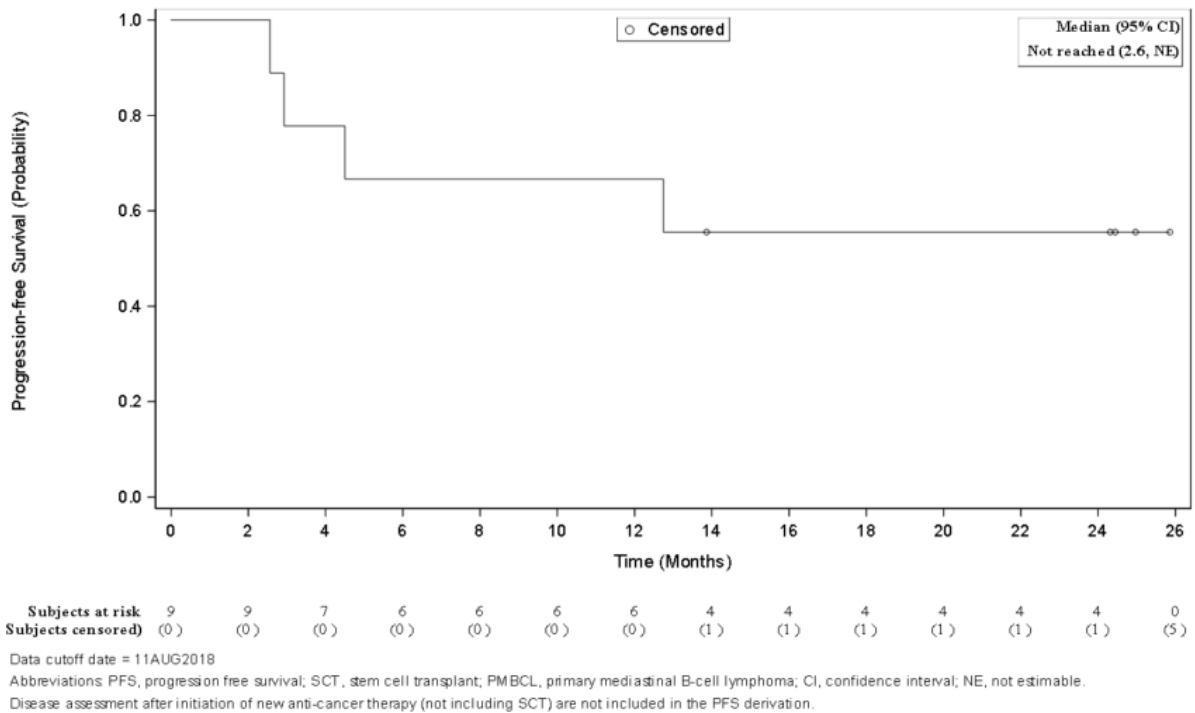


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets

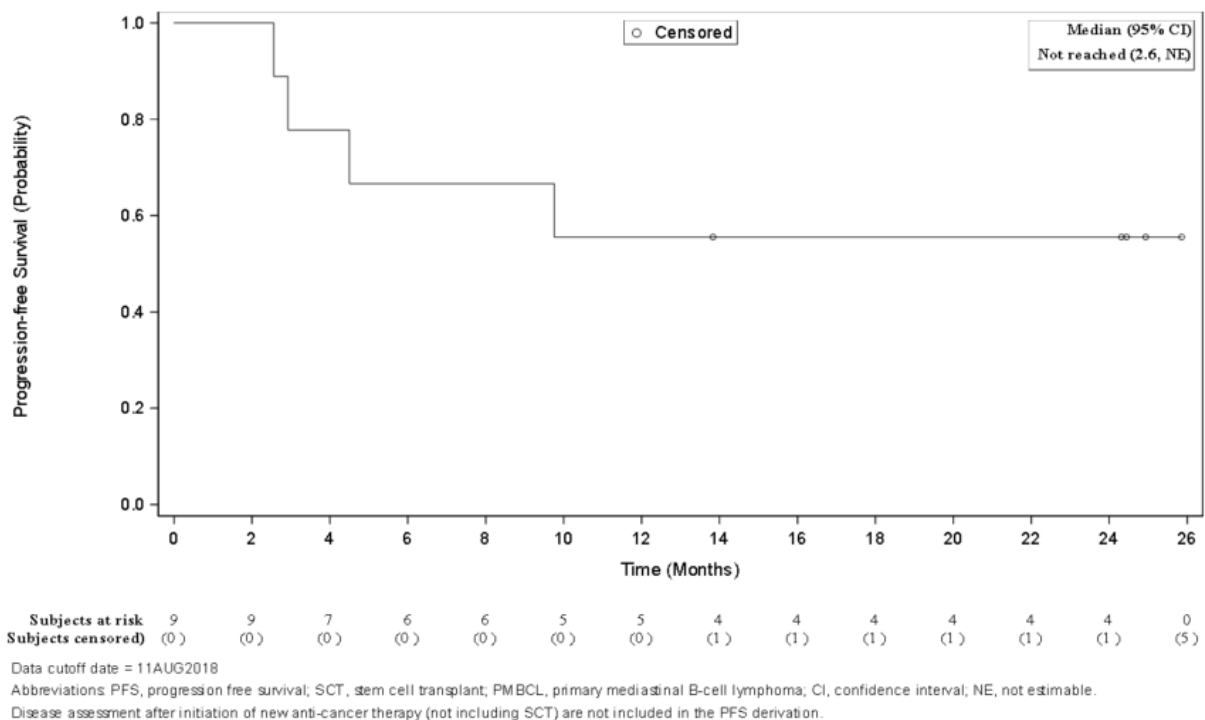


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets

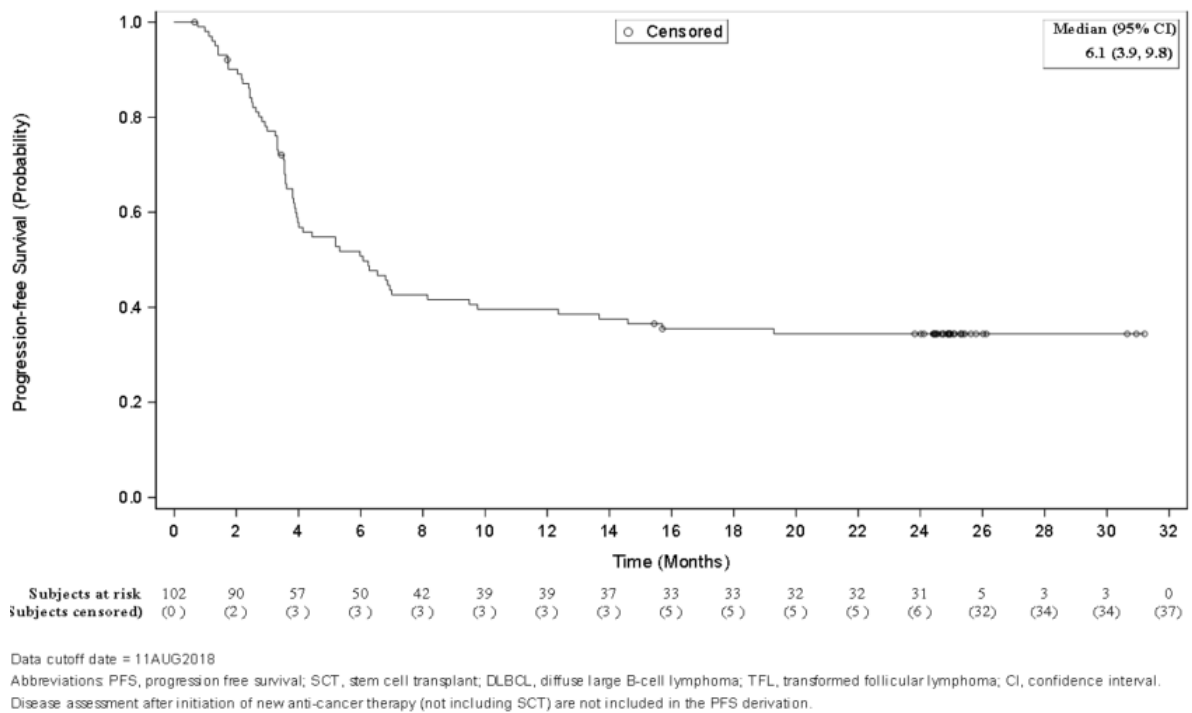


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets

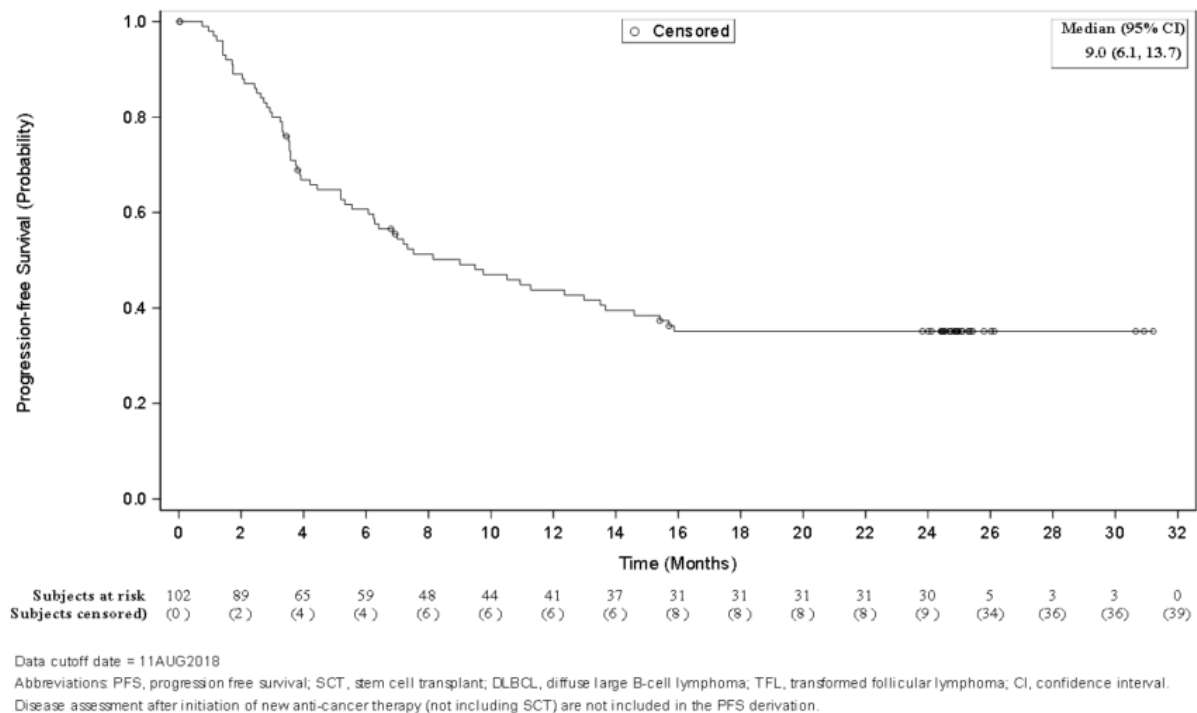


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets

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 4-72: 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 [5]. 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 Symptombefreiheit 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. Zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe 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 [5] sowie durch Analysen basierend auf dem Full-Analysis-Set.</p>
SCHOLAR-1	<p>Die Bewertung des Ansprechens erfolgte durch den Prüfarzt gemäß den IWG 1999-Kriterien [12]. Vor der Abschätzung der Ansprechrate (Response Rate, RR) sind die Daten des RR-Evaluable-Analysis-Sets hinsichtlich ihrer Konsistenz zwischen den Institutionen mit Hilfe einer Higgins-Q-Statistik zu überprüfen. Dieser Test wird auf einem Signifikanzniveau von 0,10 durchgeführt. Wenn keine signifikante Heterogenität identifiziert wird, werden die Daten auf Patientenebene gepoolt und die RR aus den gepoolten Daten mit Hilfe eines Random-Effect-Modells (DerSimonian) geschätzt (unter Verwendung von „Institution“ als Zufallseffekt).</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); RR: Ansprechrate (Response Rate)</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 und der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1 um nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien handelt, gilt der beschriebene Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ als möglicherweise hoch verzerrt. Dargestellt werden die

Ergebnisse der ZUMA-1-Studie zum Datenschnitt 11. August 2018. Aktuellere Daten sind für diesen Endpunkt nicht verfügbar.

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.

ZUMA-1

Tabelle 4-73: 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 ≤20%	<0,0001	<0,0001	0,0012	<0,0001	<0,0001
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 ≤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-Tests).

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-Tests).

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 4-74: 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 4-75: 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)

Parameter	DLBCL (N=81)	TFL (N=21)	PMBCL (N=9)	DLBCL+TFL (N=102)	Gesamt (N=111)
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 ≤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 Ansprechrare (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% ($p < 0,0001$).

SCHOLAR-1

Vor dem Poolen der Daten auf Patientenebene wurde mittels Higgins-Q-Statistik die Heterogenität der Ansprechraten zwischen den Institutionen bewertet. Der p-Wert lag bei 0,14, dementsprechend liegt keine statistisch signifikante Heterogenität vor. Die Daten wurden daher nachfolgend zur Bestimmung einer Ansprechrare gepoolt.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrare“ – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)

Parameter	CORAL N=119	LY12 N=5	MAYO N=40	MDACC N=1	Gesamt N=165
<i>Ansprechrare auf nachfolgende Therapie^a</i>					
n	119	5	40	1	165
Responder; n (%)	43 (36,1)	1 (20,0)	12 (30,0)	0	56 (33,9)
95%-KI	(27,5; 45,4)	(0,5; 71,6)	(16,6; 46,5)	(0,0; 97,5)	(26,8; 41,7)
DerSimonian-Laird- Schätzer [95%-KI]					33,9 (27,1; 41,5)

Parameter	CORAL N=119	LY12 N=5	MAYO N=40	MDACC N=1	Gesamt N=165
<i>CR auf nachfolgende Therapie¹</i>					
n	119	5	40	1	165
Responder; n (%)	22 (18,5)	1 (20,0)	2 (5,0)	0	25 (15,2)
95%-KI	(12,0; 26,6)	(0,5; 71,6)	(0,6; 16,9)	(0,0; 97,5)	(10,1; 21,5)
DerSimonian-Laird-Schätzer [95%-KI]					12,3 (4,9; 27,6)
<i>PR auf nachfolgende Therapie¹</i>					
n	119	5	40	1	165
Responder; n (%)	21 (17,6)	0	10 (25,0)	0	31 (18,8)
95%-KI	(11,3; 25,7)	(0,0; 52,2)	(12,7; 41,2)	(0,0; 97,5)	(13,1; 25,6)
DerSimonian-Laird-Schätzer [95%-KI]					18,8 (13,5; 25,5)
a: Erste Therapie nach der qualifizierenden Feststellung der Therapierefraktärität oder Rezidiv nach Transplantation CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; welche die Kriterien des SCHOLAR-Evaluable-Sets erfüllen (ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend); n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response)					

Insgesamt befanden sich im RR-Evaluable-Set ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend 165 Patienten, von denen 56 auf eine Therapie ihrer refraktären/rezidierten Erkrankung ansprachen. Der DerSimonian-Laird-Schätzer der Ansprechrate betrug 33,9% (95%-KI: [27,1; 41,5]).

25 Patienten zeigten ein komplettes Ansprechen auf die nachfolgende Therapie und 31 Patienten ein partielles Ansprechen. Die DerSimonian-Laird-Schätzer für das komplette bzw. partielle Ansprechen betragen 12,3% (95%-KI: [4,9; 27,6]) bzw. 18,8% (95%-KI: [13,5; 25,5]).

Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 (ORR)

Um einen Vergleich des OS und der Ansprechraten der Studie ZUMA-1 zu ermöglichen, wurde SCHOLAR-1 bezüglich der Definition „refraktäre/rezidierte Erkrankung“ und des ECOG-PS mit ZUMA-1 gematcht. Der Zweck von SCHOLAR-1 bestand darin, die für die Fallzahlplanung von ZUMA-1 präspezifizierte Kontrollrate bezüglich des Ansprechens von 20% zu stützen sowie einen Kontext für die Interpretation der Ergebnisse von ZUMA-1 zu liefern. Bei der retrospektiven Sammlung der Daten für SCHOLAR-1 wurde dieselbe Definition für refraktäre Erkrankung verwendet wie bei ZUMA-1. Um potenzielle ungleiche Verteilungen bzgl. bekannter prognostischer Faktoren auszugleichen, werden standardisierte Schätzer mittels Stratifizierung geschätzt. Für die standardisierte Analyse der Ergebnisse von ZUMA-1 und SCHOLAR-1 wurden die „Therapierefraktärität gemäß der letzten Einstufung

als therapierefraktär“ sowie „Durchführung einer Stammzelltransplantation zu jeder Zeit nach Feststellung der Therapierefraktärität“ als Stratifizierungsfaktoren verwendet.

Tabelle 4-77: Standardisierte Schätzer für ORR und CR – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [mITT] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)

Therapierefraktäre Patienten	SCT ^a	ZUMA-1 mITT (N=98)			SCHOLAR-1 Patienten mit Ansprechen (N=165)		
		n (%)	Anzahl Re-spon-der	RR [95%-KI]	n (%)	Anzahl Re-spon-der	RR [95%-KI]
Ansprechen							
Refraktär nach ≥2 Therapielinien	Ja	11 (11,2)	3	0,27 [0,06; 0,61]	41 (24,8)	22	0,54 [0,37; 0,69]
Refraktär nach ≥2 Therapielinien	Nein	66 (67,3)	56	0,85 [0,74; 0,92]	82 (49,7)	19	0,23 [0,15; 0,34]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	Ja	4 (4,1)	1	0,25 [NE; NE]	29 (17,6)	10	0,34 [0,18; 0,54]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	Nein	17 (17,3)	12	0,71 [0,44; 0,90]	13 (7,9)	5	0,38 [0,14; 0,68]
<i>Zusammenfassung</i>		98 (100)	72	0,73 [0,64; 0,82]	165 (100)	56	0,30 [0,21; 0,39]
CR							
Refraktär nach ≥2 Therapielinien	Ja	11 (11,2)	2	0,18 [0,02; 0,52]	41 (24,8)	9	0,22 [0,11; 0,38]
Refraktär nach ≥2 Therapielinien	Nein	66 (67,3)	40	0,61 [0,48; 0,72]	82 (49,7)	8	0,10 [0,04; 0,18]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	Ja	4 (4,1)	1	0,25 [NE; NE]	29 (17,6)	7	0,24 [0,10; 0,44]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	Nein	17 (17,3)	12	0,71 [0,44; 0,90]	13 (7,9)	1	0,08 [0,00; 0,36]
<i>Zusammenfassung</i>		98 (100)	55	0,56 [0,46; 0,66]	165 (100)	25	0,11 [0,06; 0,17]

a: SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität

(A)SCT: (Autologe) Stammzelltransplantation ([Autologous] Stem Cell Transplantation); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluatable); ORR: Objektive Ansprechrte (Objective Response Rate); RR: Ansprechrte (Response Rate)

Im mITT-Analysis-Set zeigt sich hinsichtlich der Ansprechrten für Patienten in ZUMA-1 im Vergleich zu den Patienten in SCHOLAR-1 ein Anstieg um das 2,5-Fache (ORR) bzw. um das 5-Fache (CR).

Tabelle 4-78: Standardisierte Schätzer für ORR und CR – weitere Untersuchungen
(historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [FAS] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)

Therapierefraktäre Patienten	SCT ^a	ZUMA-1 FAS (N=108)			SCHOLAR-1 Patienten mit Ansprechen (N=165)		
		n (%)	Anzahl Re-spon-der	RR [95%-KI]	n (%)	Anzahl Re-spon-der	RR [95%-KI]
Ansprechen							
Refraktär nach ≥2 Therapielinien	Ja	11 (10,2)	3	0,27 [0,06; 0,61]	41 (24,8)	22	0,54 [0,37; 0,69]
Refraktär nach ≥2 Therapielinien	Nein	75 (69,4)	56	0,75 [0,63; 0,84]	82 (49,7)	19	0,23 [0,15; 0,34]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	Ja	4 (3,7)	1	0,25 [NE; NE]	29 (17,6)	10	0,34 [0,18; 0,54]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	Nein	18 (16,7)	12	0,67 [0,41; 0,87]	13 (7,9)	5	0,38 [0,14; 0,68]
<i>Zusammenfassung</i>		108 (100)	72	0,67 [0,57; 0,75]	165 (100)	56	0,29 [0,21; 0,38]
CR							
Refraktär nach ≥2 Therapielinien	Ja	11 (10,2)	2	0,18 [0,02; 0,52]	41 (24,8)	9	0,22 [0,11; 0,38]
Refraktär nach ≥2 Therapielinien	Nein	75 (69,4)	40	0,53 [0,41; 0,65]	82 (49,7)	8	0,10 [0,04; 0,18]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	Ja	4 (3,7)	1	0,25 [NE; NE]	29 (17,6)	7	0,24 [0,10; 0,44]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	Nein	18 (16,7)	12	0,67 [0,41; 0,87]	13 (7,9)	1	0,08 [0,00; 0,36]
<i>Zusammenfassung</i>		108 (100)	55	0,51 [0,41; 0,61]	165 (100)	25	0,11 [0,06; 0,17]

a: SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität

(A)SCT: (Autologe) Stammzelltransplantation ([Autologous] Stem Cell Transplantation); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); RR: Ansprechrate (Response Rate)

Auch im FAS zeigt sich im Vergleich zu den Patienten in SCHOLAR-1 ein Anstieg um das 2,5-Fache (ORR) bzw. um das 5-Fache (CR) hinsichtlich der Ansprechraten für Patienten in ZUMA-1.

Die Ergebnisse des standardisierten Vergleichs des Ansprechens und des vollständigen Ansprechens sind nachfolgend dargestellt:

Tabelle 4-79: Standardisierter Vergleich von ORR und CR – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [mITT] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)

Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 mITT (N=98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Ansprechen (N=165)	Odds Ratio [95%-KI]
ORR				
Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)	Ja	11 (11,2)	41 (24,8)	0,32 [0,05; 1,63]
Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)	Nein	66 (67,3)	82 (49,7)	18,57 [7,45; 47,92]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)	Ja	4 (4,1)	29 (17,6)	0,63 [0,01; 9,26]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)	Nein	17 (17,3)	13 (7,9)	3,84 [0,66; 23,23]
<i>Zusammenfassung</i>		98 (100)	165 (100)	5,39 [3,00; 9,77]
<i>Cochran-Mantel-Haenszel-Test (p-Wert)</i>				35,2985 (<0,0001)
CR				
Refraktär nach ≥ 2 Therapielinien, n (%)	Ja	11 (11,2)	41 (24,8)	0,79 [0,07; 4,96]
Refraktär nach ≥ 2 Therapielinien, n (%)	Nein	66 (67,3)	82 (49,7)	14,23 [5,54; 39,13]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)	Ja	4 (4,1)	29 (17,6)	1,05 [0,02; 15,71] _s
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)	Nein	17 (17,3)	13 (7,9)	28,80 [2,56; 1.330,14]
<i>Zusammenfassung</i>		98 (100)	165 (100)	7,16 [3,85; 13,42]
<i>Cochran-Mantel-Haenszel-Test (p-Wert)</i>				43,5307 (<0,0001)
a: SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität (A)SCT: (Autologe) Stammzelltransplantation ([Autologous] Stem Cell Transplantation); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; ORR: Objektive Ansprechrare (Objective Response Rate)				

Die Odds Ratios für ORR bzw. CR betragen 5,39 (95%-KI: [3,00; 9,77]) bzw. 7,16 (95%-KI: [3,85; 13,42]) mit einem signifikanten p-Wert von jeweils $p < 0,0001$ (mITT-Analysen-Set).

Tabelle 4-80: Standardisierter Vergleich von ORR und CR – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 [FAS] und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten und ohne Patienten mit ECOG 2-4 oder fehlend)

Parameter	SCT ^a	ZUMA-1 FAS (N=108)	SCHOLAR-1 Patienten mit Ansprechen (N=165)	Odds Ratio [95%-KI]
ORR				
Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)	Ja	11 (10,2)	41 (24,8)	0,32 [0,05; 1,63]
Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)	Nein	75 (69,4)	82 (49,7)	10,50 [4,74; 23,52]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)	Ja	4 (3,7)	29 (17,6)	0,63 [0,01; 9,26]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)	Nein	18 (16,7)	13 (7,9)	4,16 [0,73; 24,91]
<i>Zusammenfassung</i>		108 (100)	165 (100)	4,24 [2,45; 7,37]
<i>Cochran-Mantel-Haenszel-Test (p-Wert)</i>				28,8126 (<0,0001)
CR				
Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)	Ja	11 (10,2)	41 (24,8)	0,79 [0,07; 4,96]
Refraktär nach ≥2 Therapielinien, n (%)	Nein	75 (69,4)	82 (49,7)	11,15 [4,47; 30,10]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)	Ja	4 (3,7)	29 (17,6)	1,05 [0,02; 15,71]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)	Nein	18 (16,7)	13 (7,9)	31,20 [2,80; 1.432,54]
<i>Zusammenfassung</i>		108 (100)	165 (100)	6,26 [3,42; 11,55]
<i>Cochran-Mantel-Haenszel-Test (p-Wert)</i>				39,1951 (<0,0001)
a: SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität (A)SCT: (Autologous) Stem Cell Transplantation ([autologe] Stammzelltransplantation); CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)				

Die Odds Ratios für ORR bzw. CR betragen 4,24 (95%-KI: [2,45; 7,37]) bzw. 6,26 (95%-KI: [3,42; 11,55]) mit einem signifikanten p-Wert von jeweils $p < 0,0001$ (Full-Analysis-Set).

4.3.2.3.3.4 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 4-81: 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-assoziiierter 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-assoziiierter 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 [5]) 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>
SCHOLAR-1	Der Endpunkt wurde in SCHOLAR-1 nicht erhoben.
<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 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 „Dauer des Ansprechens“ als möglicherweise hoch verzerrt. Dargestellt werden die Ergebnisse zum Datenschnitt 11. August 2018. Aktuellere Daten sind für diesen Endpunkt nicht verfügbar.

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.

ZUMA-1

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen (Patienten im mITT-Analysis-Set mit ORR)

Parameter	PMBCL (N=6)	DLBCL+TFL (N=78)	Gesamt (N=84)
Prüfarztbewertung			
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]
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

Parameter	PMBCL (N=6)	DLBCL+TFL (N=78)	Gesamt (N=84)
<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 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 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 Patient 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-Analysis-Sets 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-Analysis-Sets sind nachfolgend dargestellt:

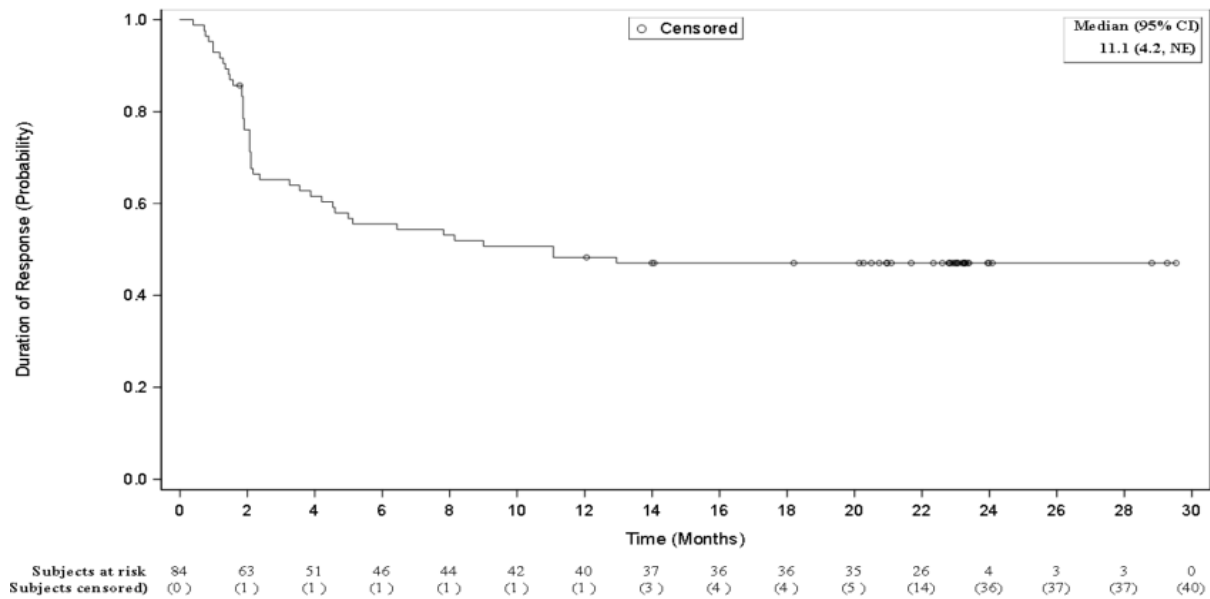


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfartzbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets
DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); mITT: Modified Intention to Treat

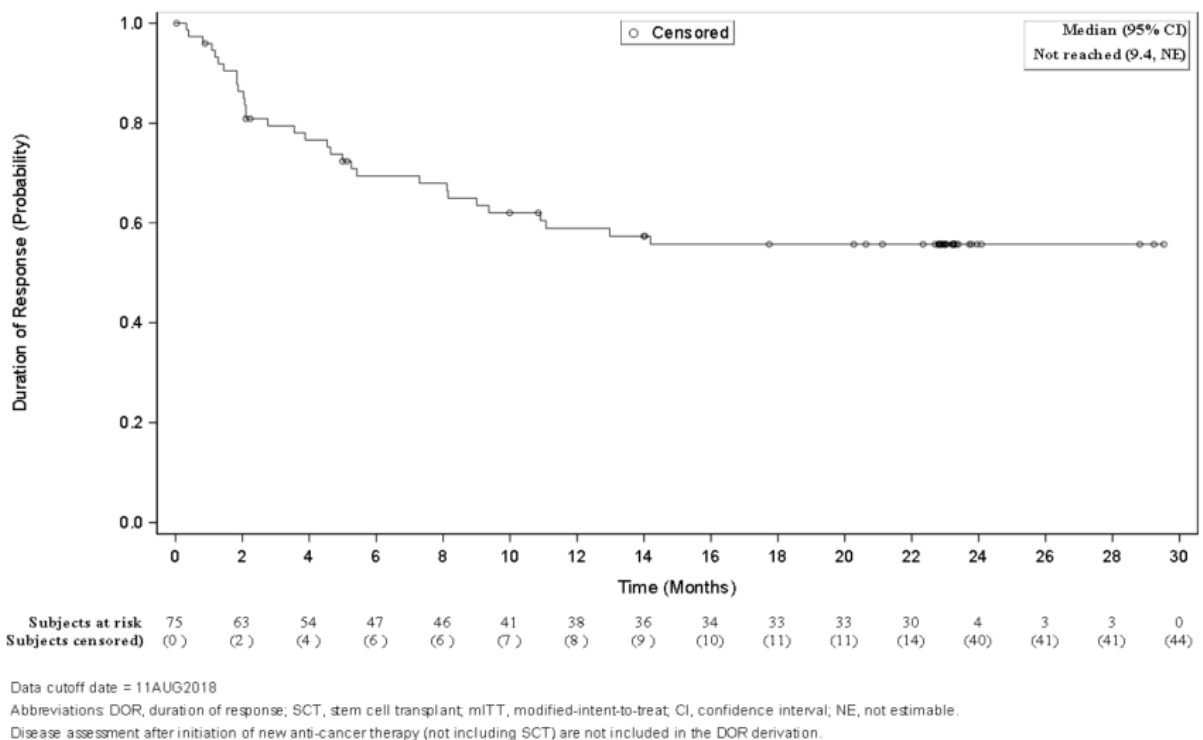


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets
DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); mITT: Modified Intention to Treat

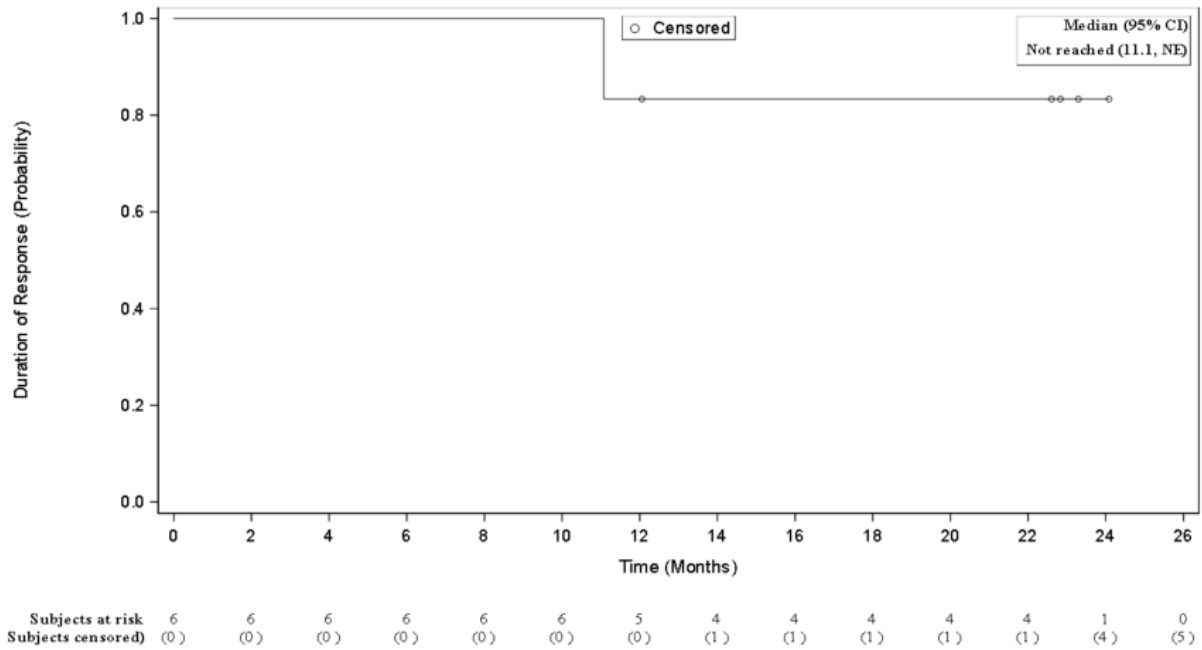


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets
 DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); mITT: Modified Intention to Treat; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)

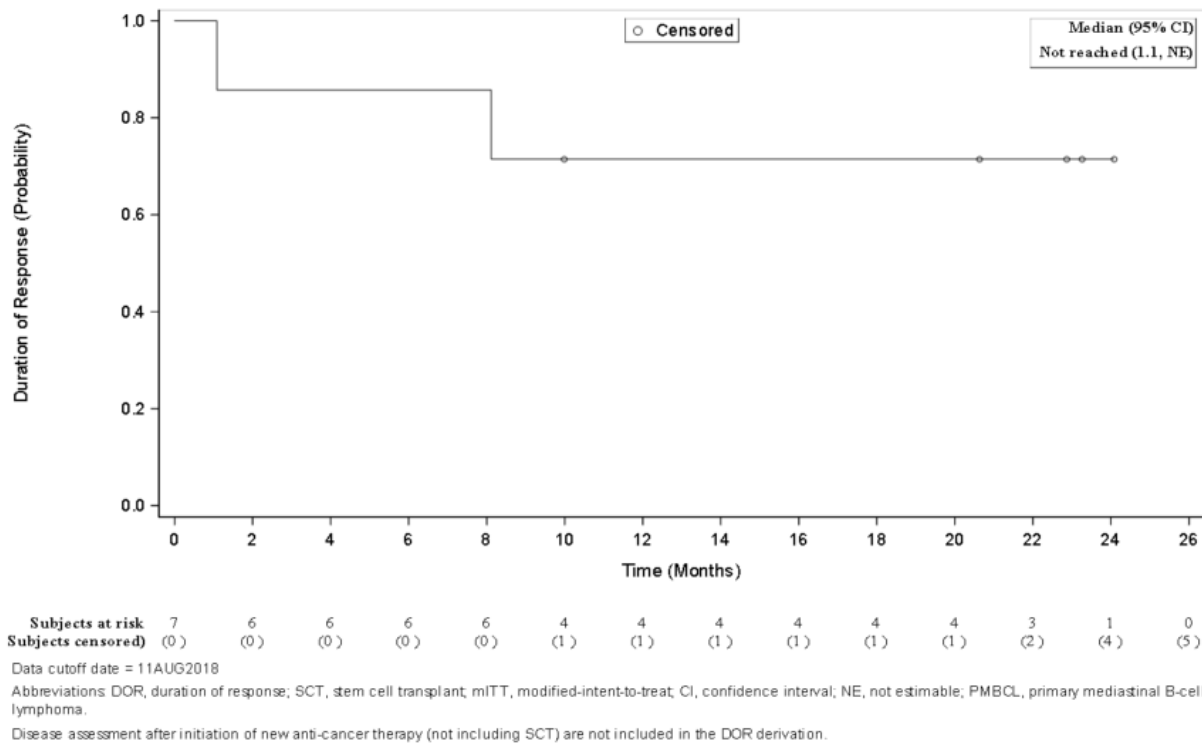


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Bewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des mITT-Analysis-Sets

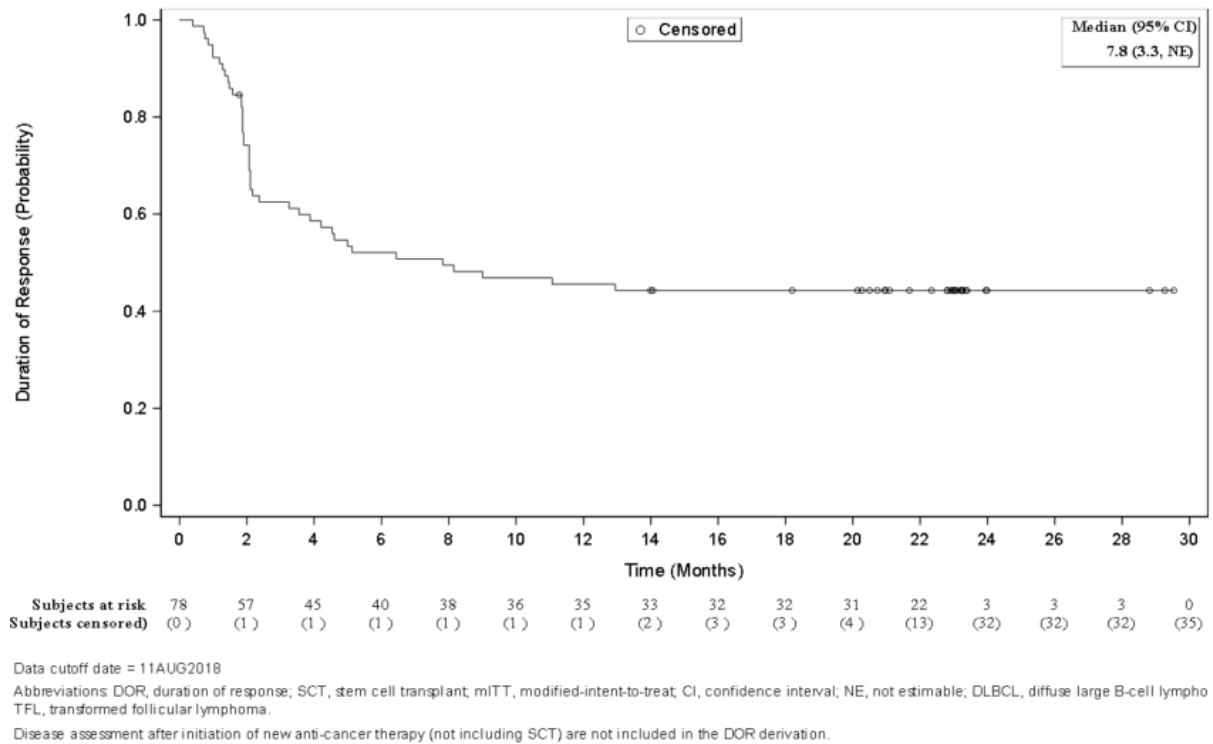


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysesets

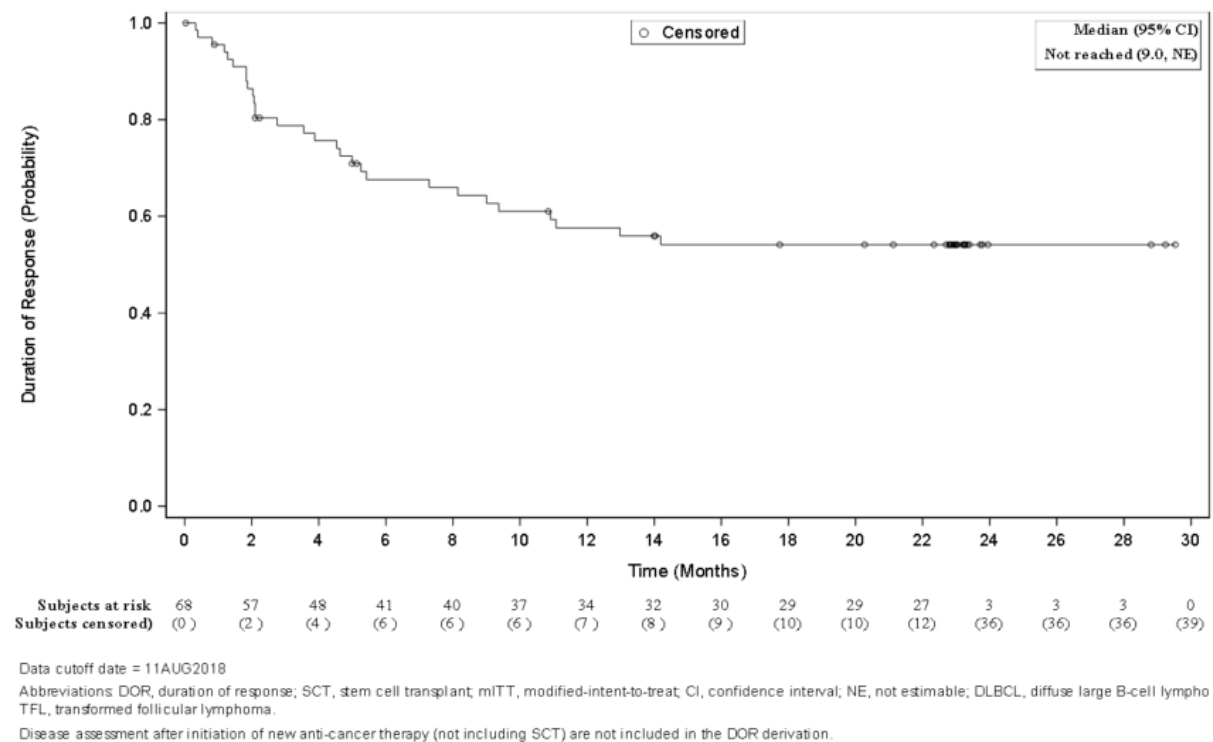


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des mITT-Analysesets

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

Tabelle 4-83: 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
<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

Parameter	PMBCL	DLBCL+TFL	Gesamt
<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; 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:

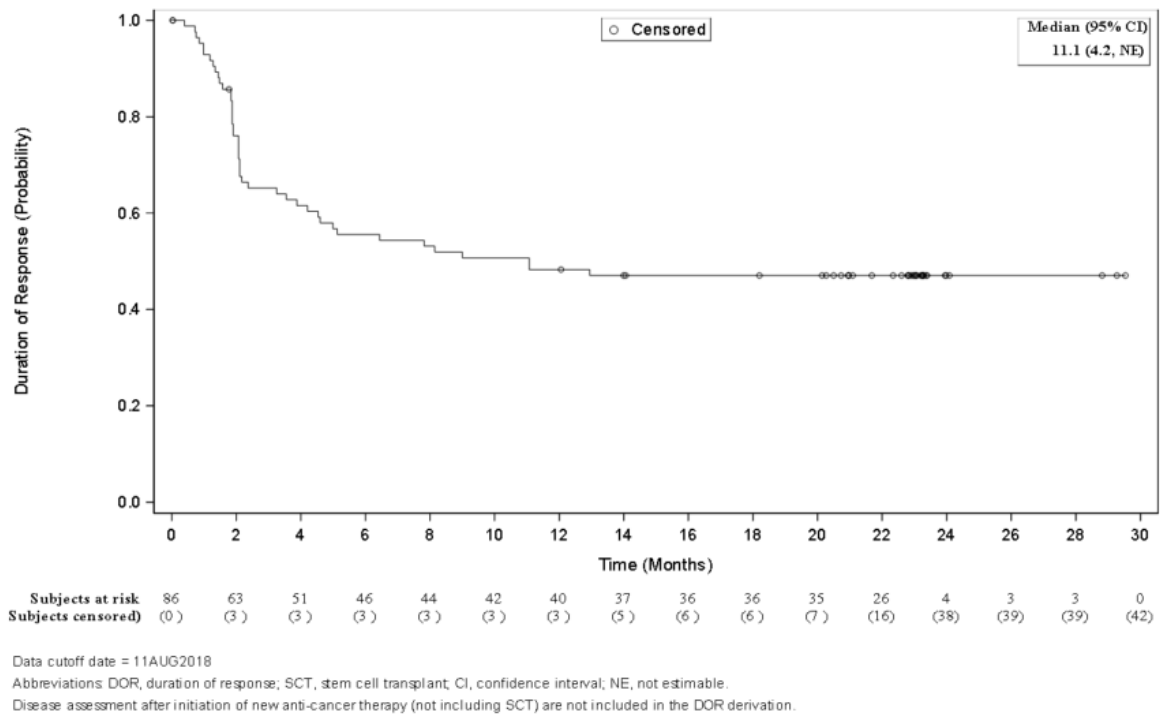


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets

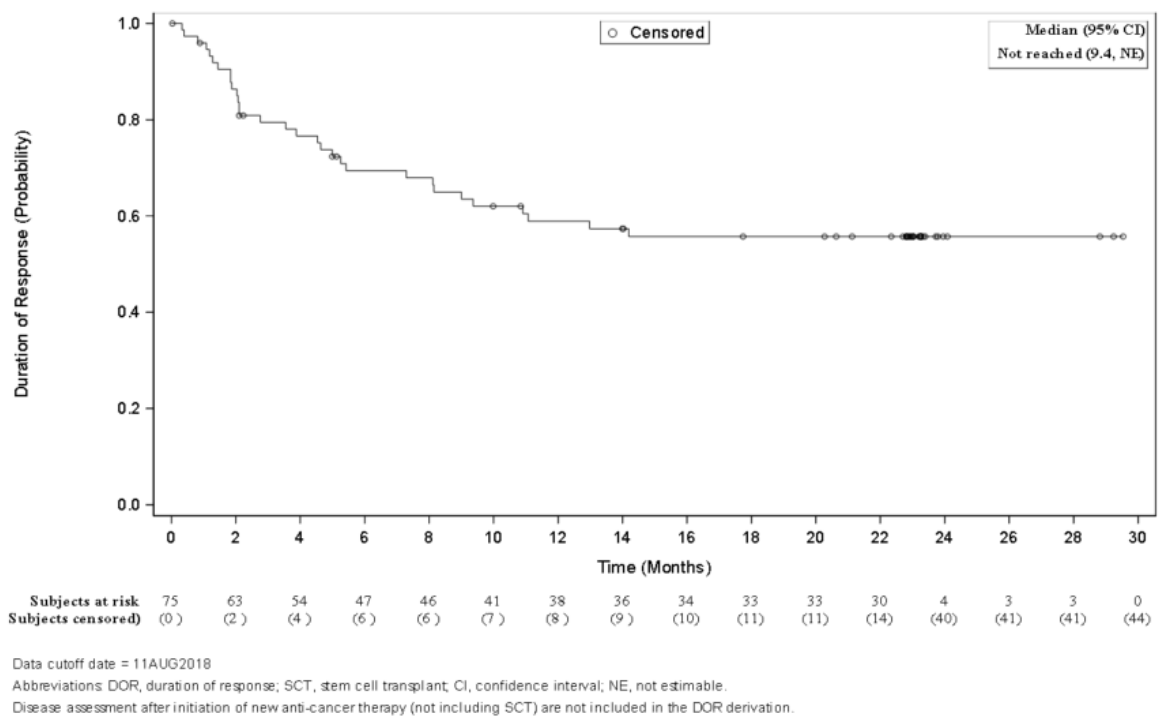


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets

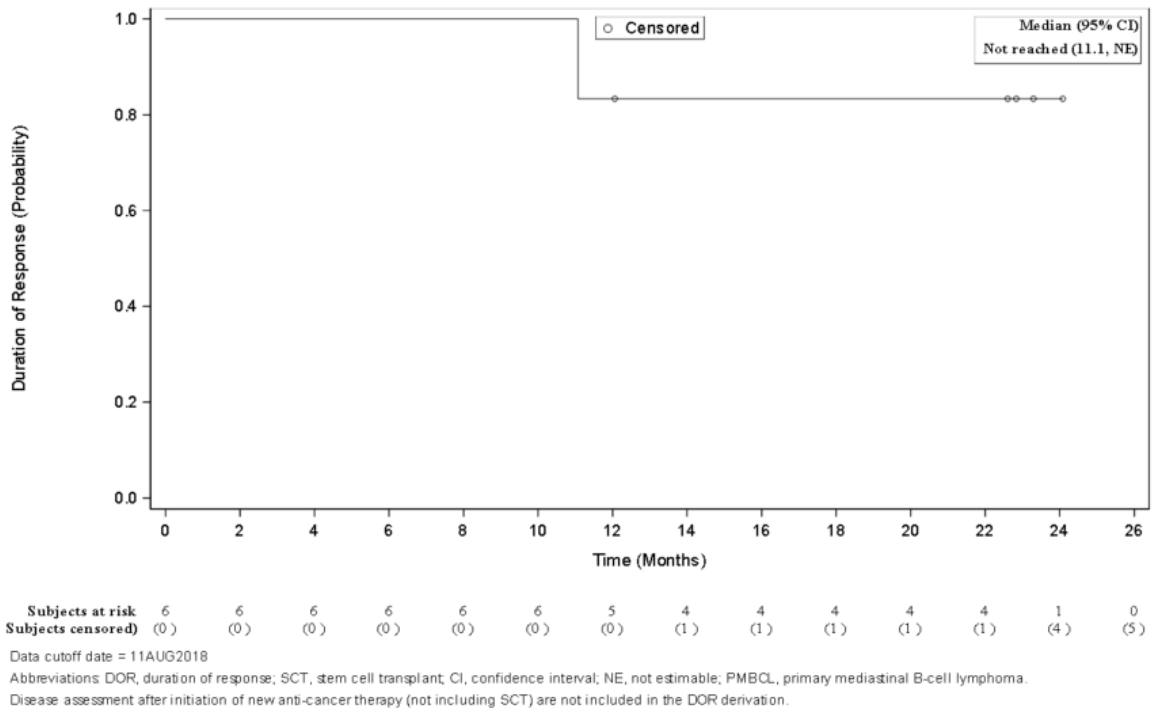


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets

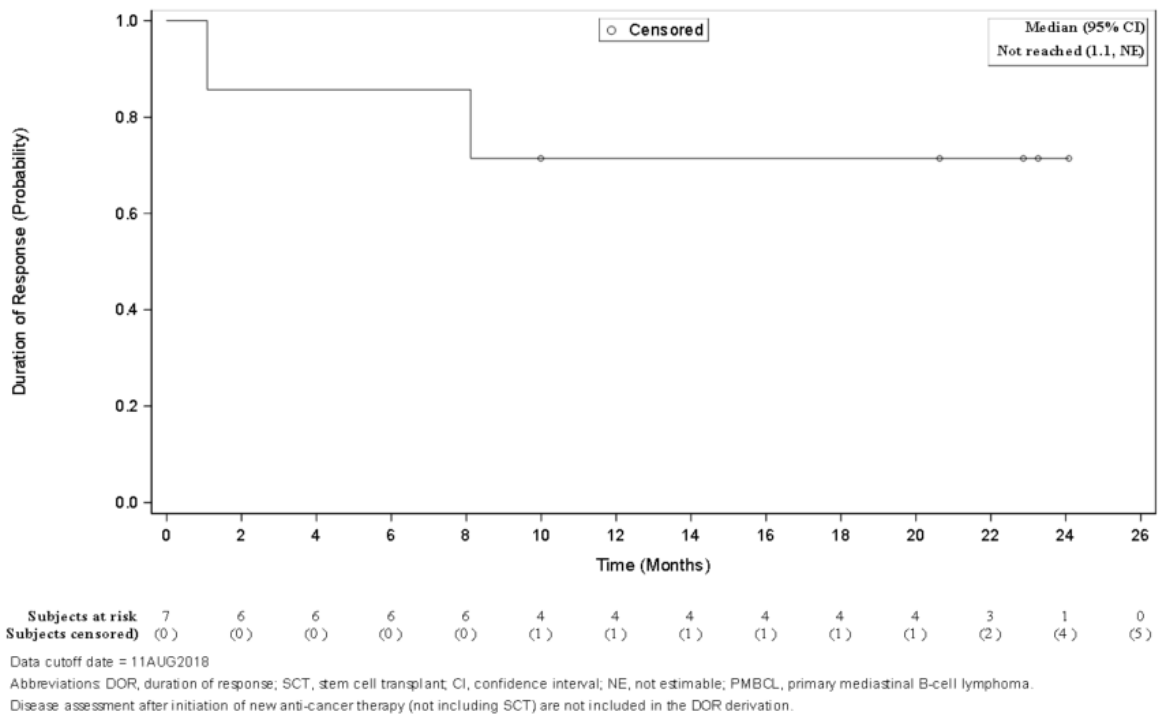


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Bewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – PMBCL-Patienten des Full-Analysis-Sets

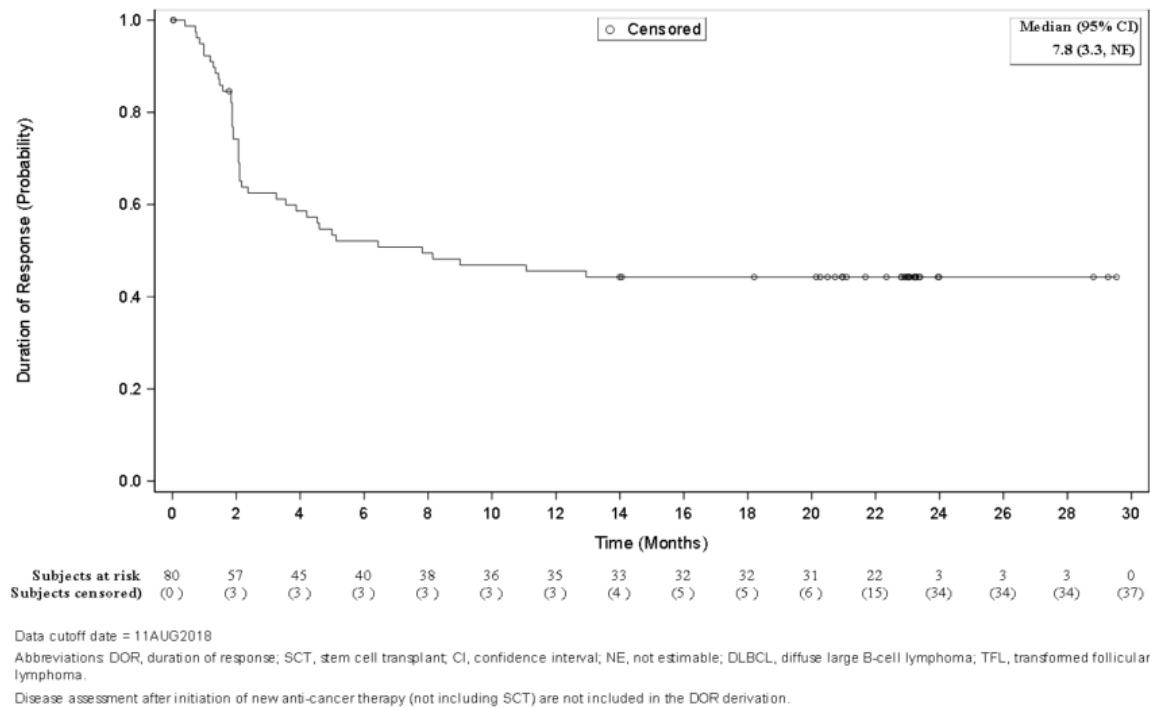


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets

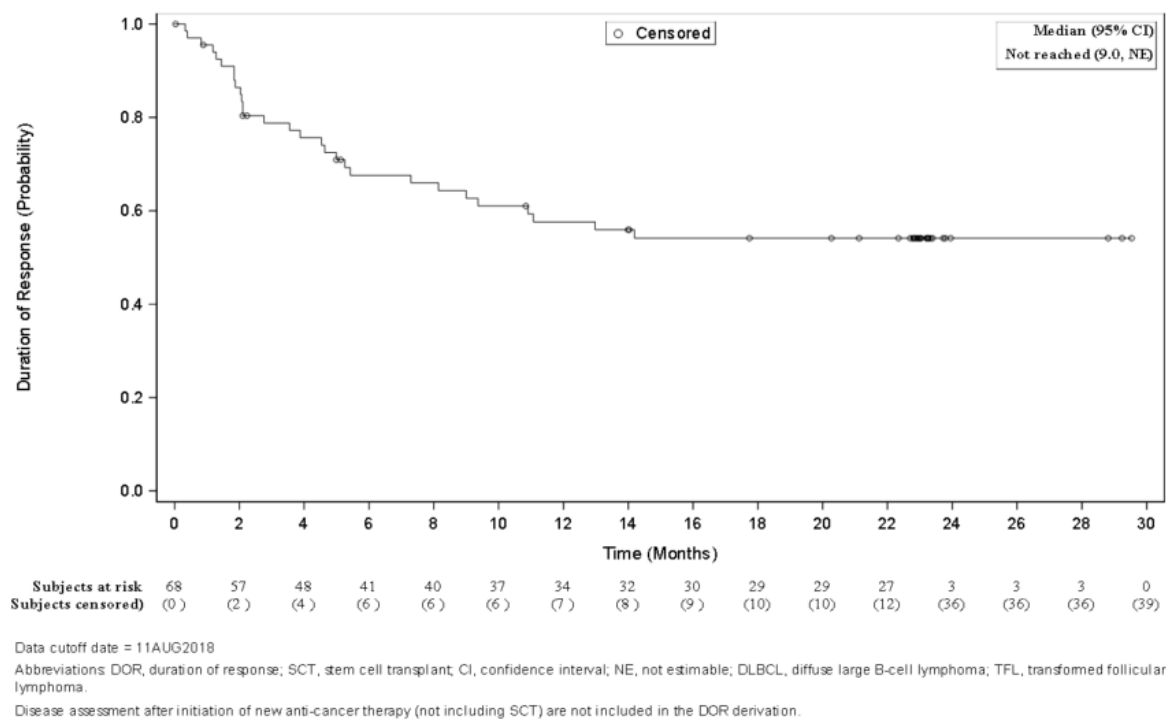


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (zentrale Beurteilung) (Cut-off-Datum: 11. August 2018) – DLBCL+TFL-Patienten des Full-Analysis-Sets

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 4-84: Operationalisierung von „Bestes Ansprechen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-1	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 [5]. Die Analysen zum besten Ansprechen wurden basierend auf dem mITT-Analysis-Set und auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt.
SCHOLAR-1	Der Endpunkt wurde in SCHOLAR-1 nicht erhoben.
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. Aktuellere Daten sind für diesen Endpunkt nicht verfügbar.

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.

ZUMA-1

Tabelle 4-85: 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)
Prüfarztbewertung					
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 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 4-86: 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 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 4-87: 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 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 mit Hilfe einer für CRS spezifischen Bewertungsskala [19] 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

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • 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) 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) Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRS • Neurologische Ereignisse • Zytopenien • 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 werden im Anhang 4 G dargestellt</p>
SCHOLAR-1	Der Endpunkt wurde in SCHOLAR-1 nicht erhoben.
<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 4-88: 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 <i>et al.</i> , 2014 eingestuft und auf Syndrom-Ebene wiedergegeben [19]. Die Einstufung nach Schweregrad wird basierend auf dem Syndrom durchgeführt.					
Cut-off-Datum: 11. August 2018					

Parameter	DLBCL (N=77)	TFL (N=16)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
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 von CTCAE-Grad 3 oder höher vor.

Tabelle 4-89: 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)

Parameter	DLBCL (N=81)	TFL (N=21)	PMBCL (N=9)	DLBCL+TFL (N=102)	Gesamt (N=111)
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 <i>et al.</i> , 2014 eingestuft und auf Syndrom-Ebene wiedergegeben [19]. 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 von CTCAE-Grad 3 oder höher vor.

Tabelle 4-90: 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 4-91: 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 4-92 dargestellt. Die in der Studie häufig auftretenden schweren UE (Inzidenz $\geq 5\%$) sind in Tabelle 4-93 aufgeführt. Auf die häufigen nicht schweren UE wird verzichtet, diese zeigten keine Unterschiede zu den häufigen UE.

Tabelle 4-92: 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)
PT: Erbrechen	22 (28,6)	7 (43,8)	5 (62,5)	29 (31,2)	34 (33,7)
PT: Obstipation	22 (28,6)	3 (18,8)	5 (62,5)	25 (26,9)	30 (29,7)
PT: Abdominalschmerz	12 (15,6)	2 (12,5)	1 (12,5)	14 (15,1)	15 (14,9)
PT: Mundtrockenheit	8 (10,4)	2 (12,5)	1 (12,5)	10 (10,8)	11 (10,9)
PT: Bauch aufgetrieben	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)
PT: Appetit vermindert	37 (48,1)	7 (43,8)	6 (75,0)	44 (47,3)	50 (49,5)
PT: Hypalbuminämie	31 (40,3)	8 (50,0)	2 (25,0)	39 (41,9)	41 (40,6)
PT: Hypokalzämie	29 (37,7)	9 (56,3)	3 (37,5)	38 (40,9)	41 (40,6)
PT: Hypokaliämie	26 (33,8)	6 (37,5)	2 (25,0)	32 (34,4)	34 (33,7)
PT: Hyponatriämie	23 (29,9)	8 (50,0)	3 (37,5)	31 (33,3)	34 (33,7)
PT: Hypophosphatämie	22 (28,6)	5 (31,3)	1 (12,5)	27 (29,0)	28 (27,7)
PT: Hyperglykämie	14 (18,2)	4 (25,0)	2 (25,0)	18 (19,4)	20 (19,8)

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: 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)
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)

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: 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)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31 (40,3)	6 (37,5)	4 (50,0)	37 (39,8)	41 (40,6)
<i>PT: Harnwegsinfektion</i>	6 (7,8)	2 (12,5)	0 (0,0)	8 (8,6)	8 (7,9)
<i>PT: Herpes zoster</i>	3 (3,9)	2 (12,5)	1 (12,5)	5 (5,4)	6 (5,9)
<i>PT: Sinusitis</i>	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)
<i>PT: Ausschlag</i>	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)
<i>PT: Hypogammaglobulinämie</i>	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)
<i>PT: Sturz</i>	5 (6,5)	2 (12,5)	0 (0,0)	7 (7,5)	7 (6,9)

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt- population N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SOC: Augenerkrankungen	6 (7,8)	3 (18,8)	3 (37,5)	9 (9,7)	12 (11,9)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte 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 4-93: 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)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	30 (39,0)	7 (43,8)	1 (12,5)	37 (39,8)	38 (37,6)
PT: Hypophosphatämie	14 (18,2)	3 (18,8)	1 (12,5)	17 (18,3)	18 (17,8)
PT: Hyponatriämie	10 (13,0)	0 (0)	0 (0)	10 (10,8)	10 (9,9)
PT: Hypokalzämie	5 (6,5)	1 (6,3)	0 (0)	6 (6,5)	6 (5,9)
PT: Hypokaliämie	1 (1,3)	2 (12,5)	0 (0)	3 (3,2)	3 (3,0)
PT: Dehydratation	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)
PT: Enzephalopathie	17 (22,1)	4 (25,0)	1 (12,5)	21 (22,6)	22 (21,8)
PT: Aphasie	6 (7,8)	1 (6,3)	1 (12,5)	7 (7,5)	8 (7,9)
PT: Somnolenz	6 (7,8)	1 (6,3)	0 (0)	7 (7,5)	7 (6,9)

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	20 (26,0)	5 (31,3)	1 (12,5)	25 (26,9)	26 (25,7)
PT: <i>Pneumonie</i>	5 (6,5)	1 (6,3)	1 (12,5)	6 (6,5)	7 (6,9)
PT: <i>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)
PT: <i>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)
PT: <i>Hypotonie</i>	11 (14,3)	3 (18,8)	0 (0)	14 (15,1)	14 (13,9)
PT: <i>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)
PT: <i>Hypoxie</i>	9 (11,7)	0 (0)	0 (0)	9 (9,7)	9 (8,9)
PT: <i>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)
PT: <i>Verwirrheitszustand</i>	7 (9,1)	2 (12,5)	1 (12,5)	9 (9,7)	10 (9,9)
PT: <i>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)
PT: <i>Vorhofflimmern</i>	2 (2,6)	2 (12,5)	0 (0)	4 (4,3)	4 (4,0)
PT: <i>Herzstillstand</i>	2 (2,6)	2 (12,5)	0 (0)	4 (4,3)	4 (4,0)
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: <i>B-Zell-Lymphom</i>	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 follikuläres 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 4-94: 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)
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 [19].

Tabelle 4-95: 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)
<i>Schüttelfrost</i>	16 (20,8)	2 (12,5)	2 (25,0)	18 (19,4)	20 (19,8)
<i>Sinustachykardie</i>	7 (9,1)	0 (0)	1 (12,5)	7 (7,5)	8 (7,9)
<i>Kopfschmerzen</i>	4 (5,2)	0 (0)	1 (12,5)	4 (4,3)	5 (5,0)
<i>Myalgie</i>	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 [19]. 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 [41].

Tabelle 4-96: 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)
<i>Enzephalopathie</i>	28 (36,4)	6 (37,5)	1 (12,5)	34 (36,6)	35 (34,7)
<i>Tremor</i>	23 (29,9)	5 (31,3)	1 (12,5)	28 (30,1)	29 (28,7)
<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 [19]. 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 folliculäres 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 von CTCAE-Grad ≥ 3 .

Die häufigsten neurologischen Ereignisse jeglichen Grades waren in der Gesamtpopulation Enzephalopathie (34,7%), Tremor (28,7%), Verwirrheitszustand (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 4-97: 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)

Auswertung	DLBCL N=77	TFL N=16	PMBCL N=8	DLBCL+TFL N=93	Gesamt- population N=101
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Anämie UE CTCAE-Grad ≥3	56 (72,7) 36 (46,8)	10 (62,5) 7 (43,8)	3 (37,5) 2 (25,0)	66 (71,0) 43 (46,2)	69 (68,3) 45 (44,6)
<i>Anämie</i>	56 (72,7)	10 (62,5)	3 (37,5)	66 (71,0)	69 (68,3)
Anhaltende Anämie UE CTCAE-Grad ≥3	26 (33,8) 9 (11,7)	2 (12,5) 0 (0)	1 (12,5) 1 (12,5)	28 (30,1) 9 (9,7)	29 (28,7) 10 (9,9)
<i>Anhaltende Anämie</i>	26 (33,8)	2 (12,5)	1 (12,5)	28 (30,1)	29 (28,7)

Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. CRS wurde basierend auf Lee et al., 2014 hinsichtlich des Schweregrades eingestuft [19]. 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 4-98: 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)
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 [42, 43]. 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 4-99: 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 folliculäres 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 wurden.

Weitere UE von besonderem Interesse – Hirnödemen

Es wurden keine Hirnödeme berichtet.

Weitere UE von besonderem Interesse – Herzerkrankungen

Tabelle 4-100: 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 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. 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

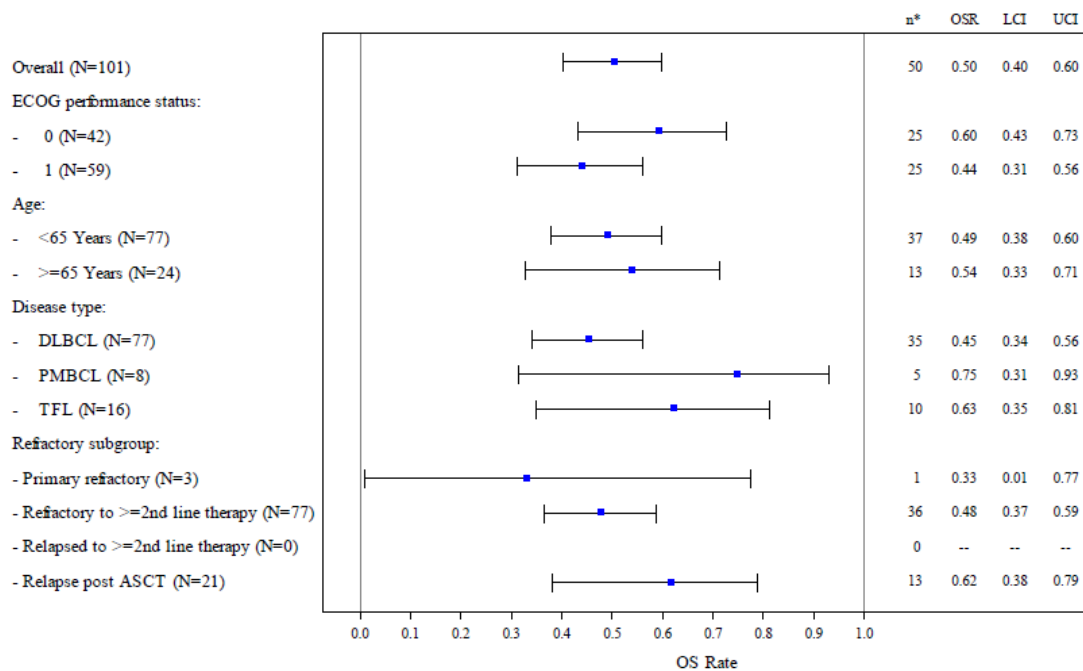
Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

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

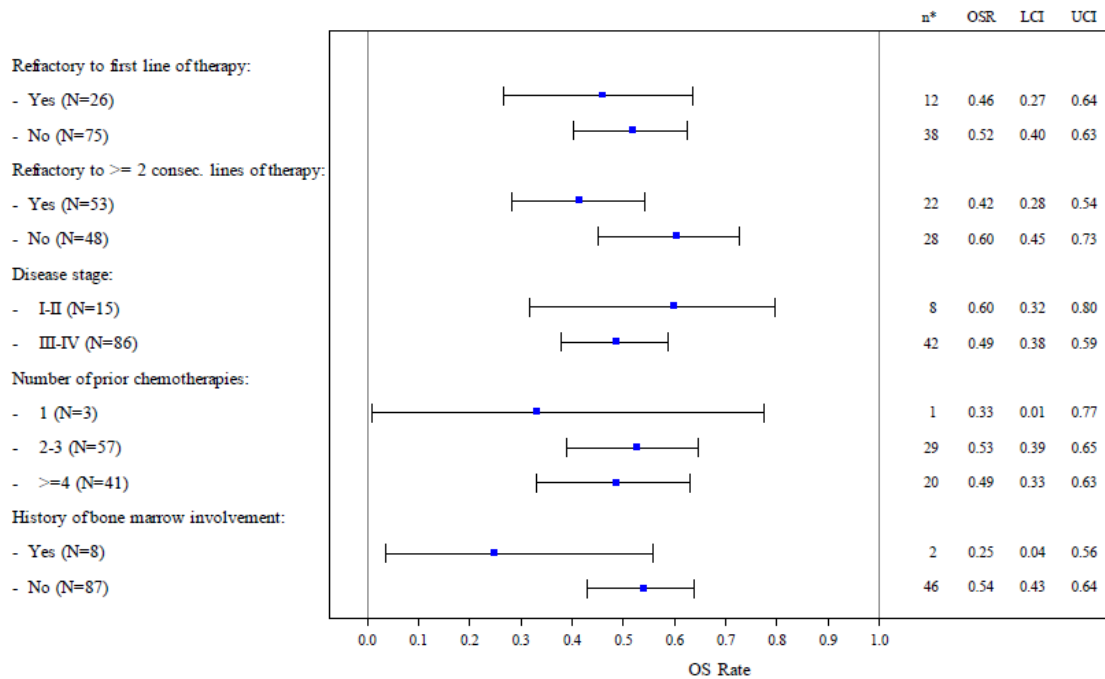
Die Überlebensrate (Kaplan-Meier [KM]-Schätzer) und die 95%-KI für die gepoolte Analyse des mITT-Analysis-Sets und des Full-Analysis-Sets wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest Plots dargestellt. Die Konfidenzintervallunter- bzw. -obergrenze (Lower Confidence Interval, LCI bzw. Upper Confidence Interval, UCI) stellen die Grenzen des KI dar.



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 57: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; mITT) (Teil 1)

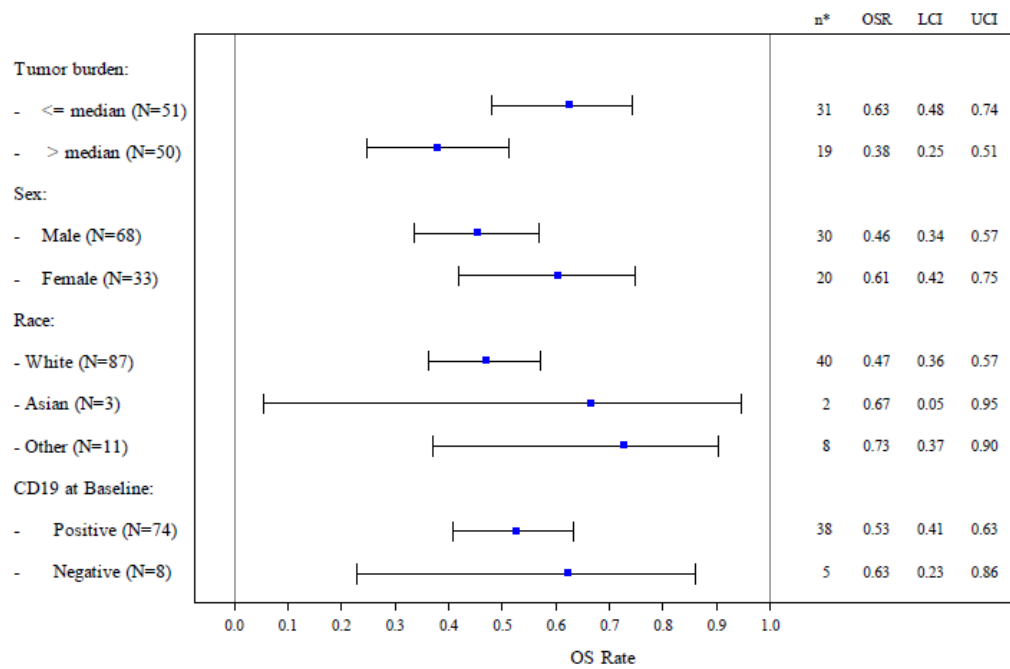
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl 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 58: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; mITT) (Teil 2)

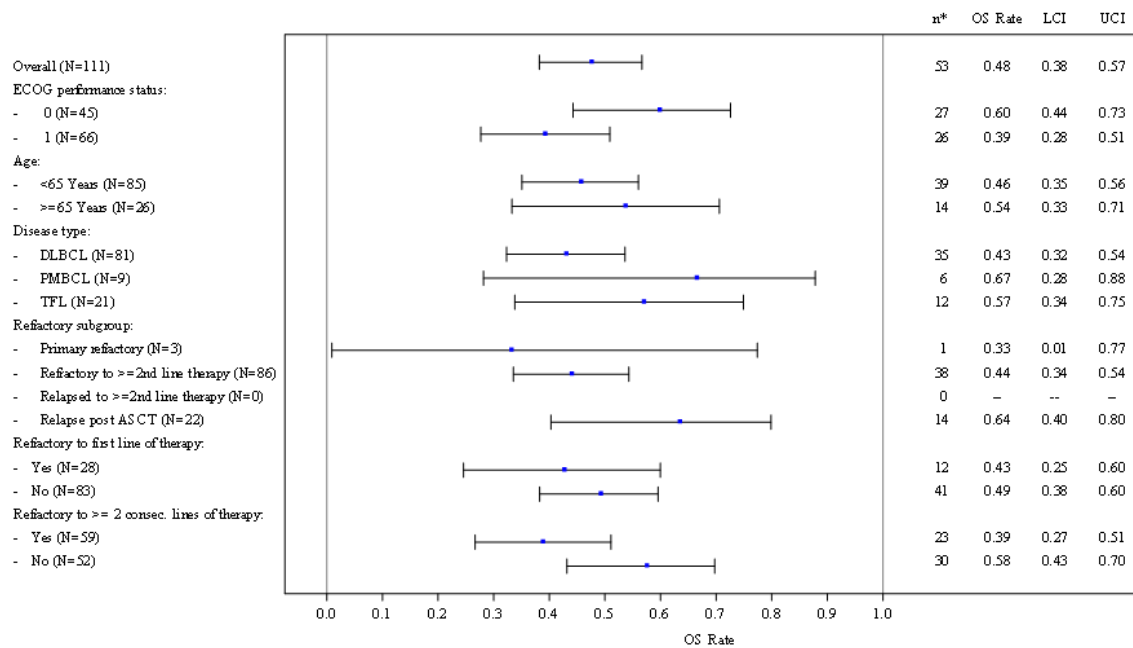
LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 59: Subgruppenanalyse zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 11. August 2018; mITT) (Teil 3)

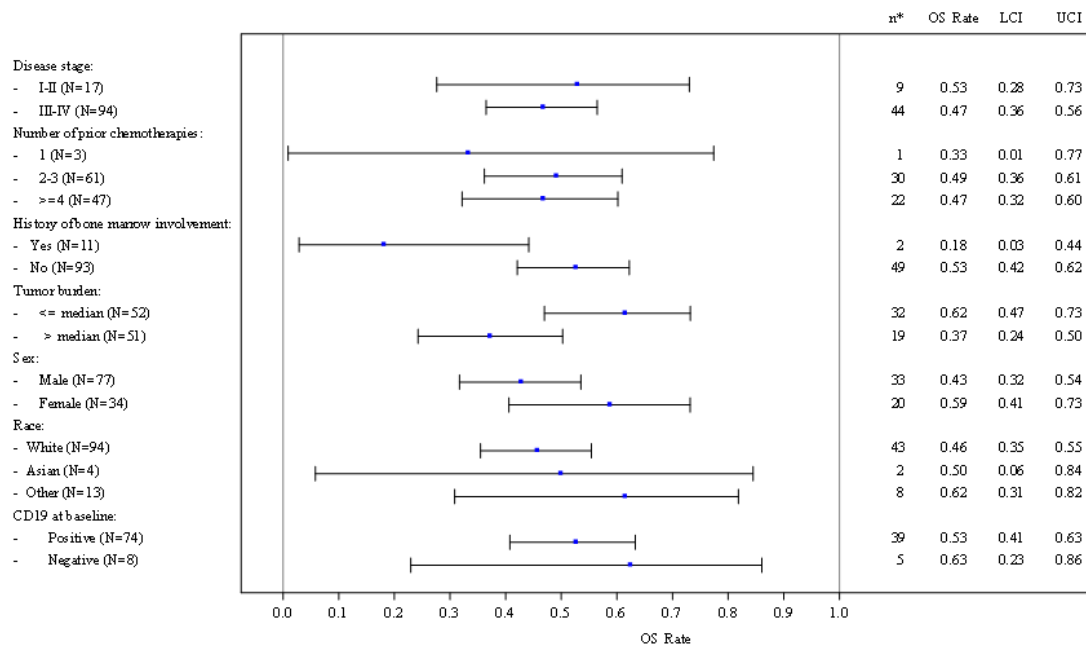
CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 60: 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)



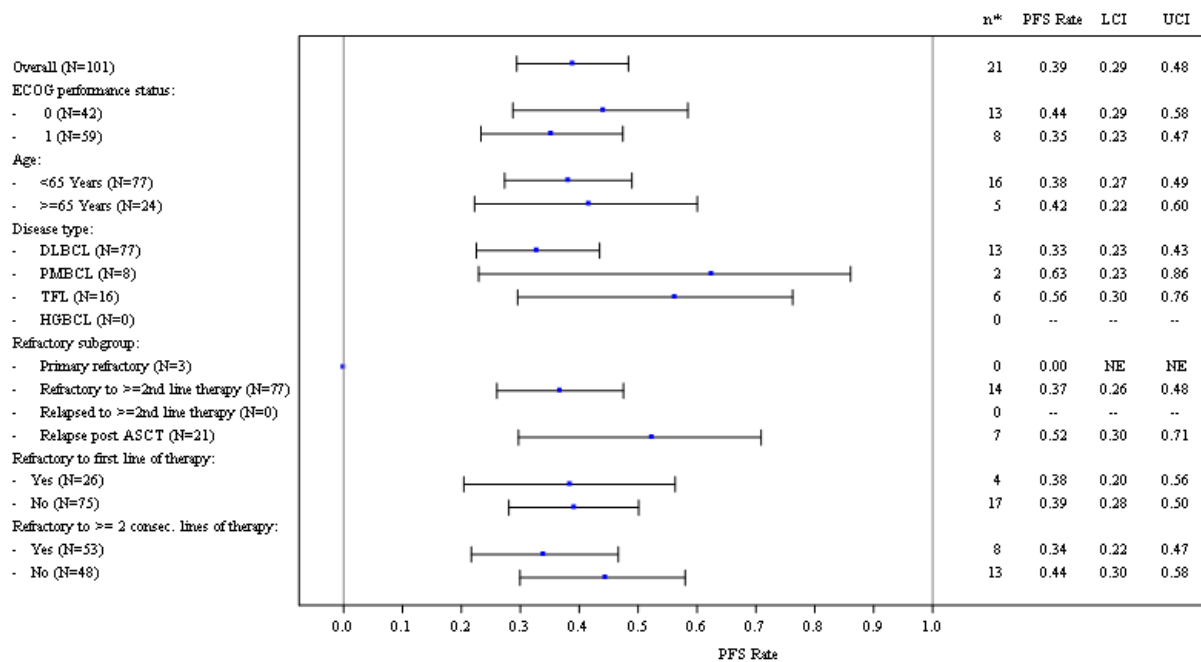
Data cutoff date = 11.AUG.2018

Abbildung 61: 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

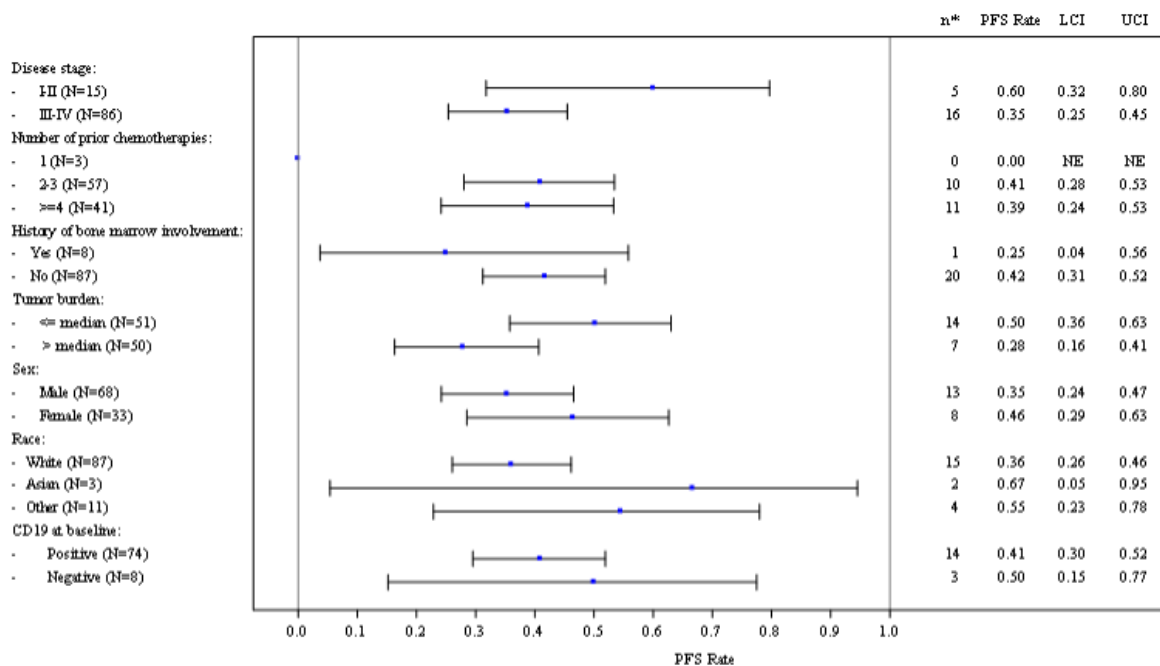
Die Anzahl der Patienten, die bis zum 11. August 2018 progressionsfrei waren, und die 95%-KI für die gepoolte Analyse des mITT-Analysis-Sets und des Full-Analysis-Sets wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden 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 62: Subgruppenanalyse zu Progressionsfreies Überleben (mITT) (Teil 1)

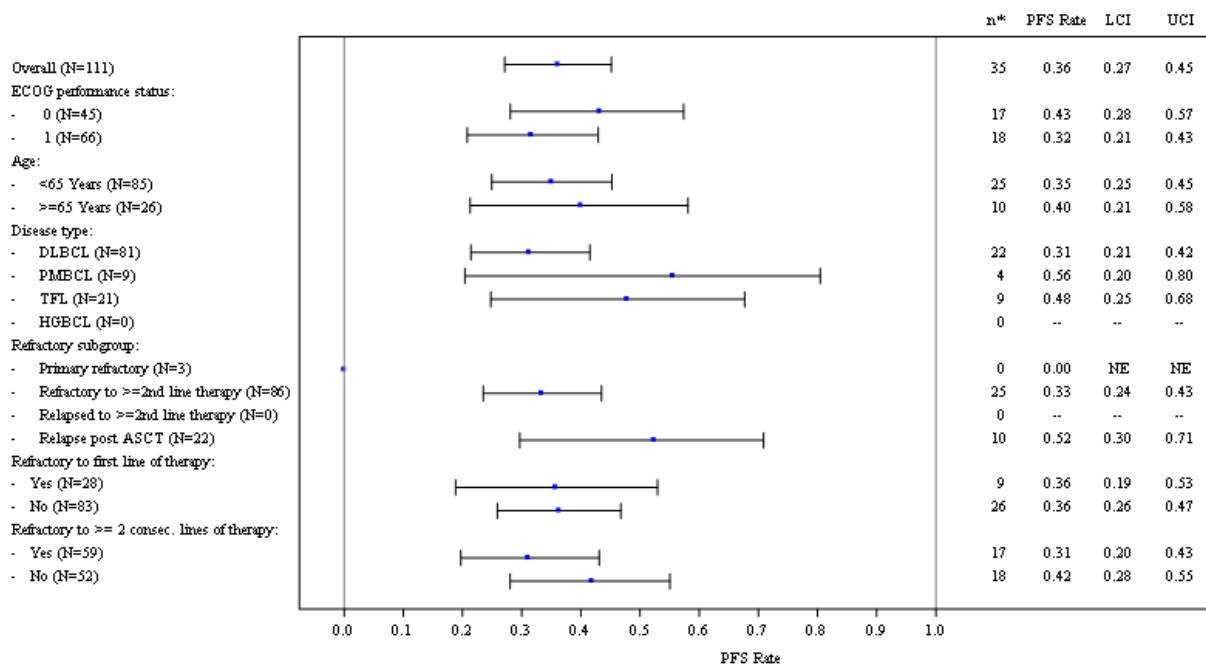
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HGBCL: Hochgradiges B-Zell-Lymphom (High Grade B-Cell Lymphoma); LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower 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 63: Subgruppenanalyse zu Progressionsfreies Überleben (mITT) (Teil 2)

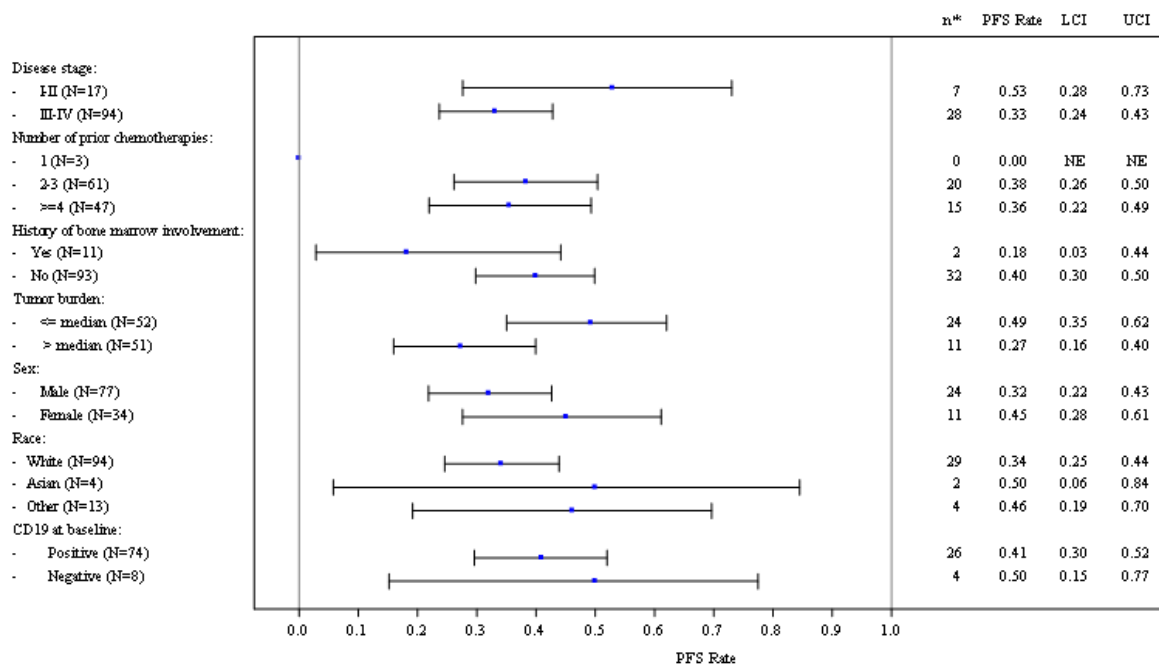
CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 64: 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)



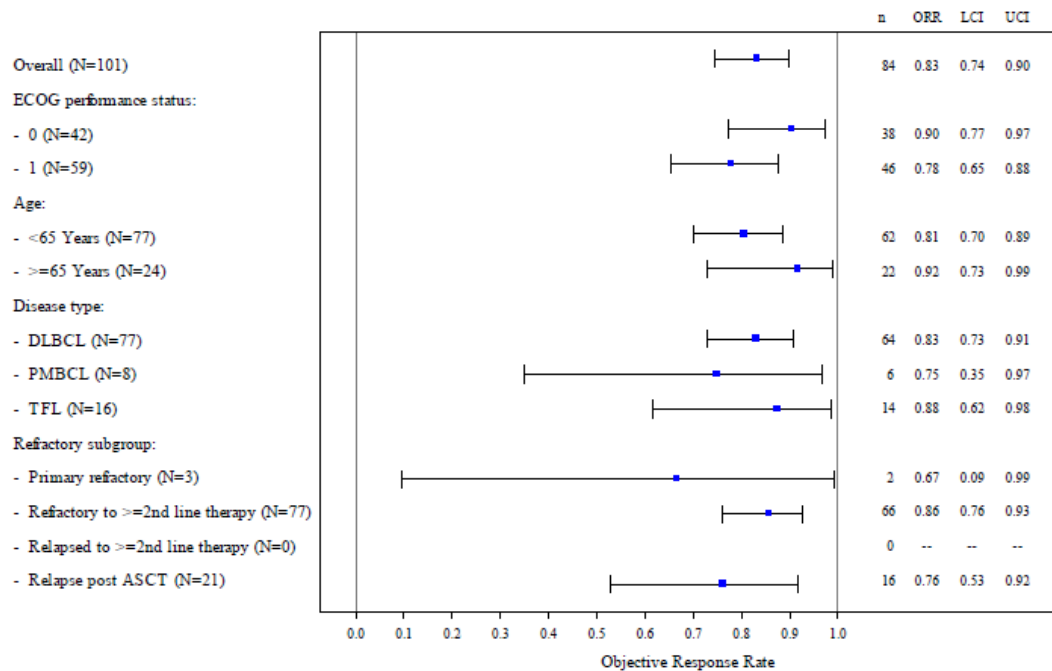
Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 65: 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 Ansprechrates und vollständiges Ansprechen

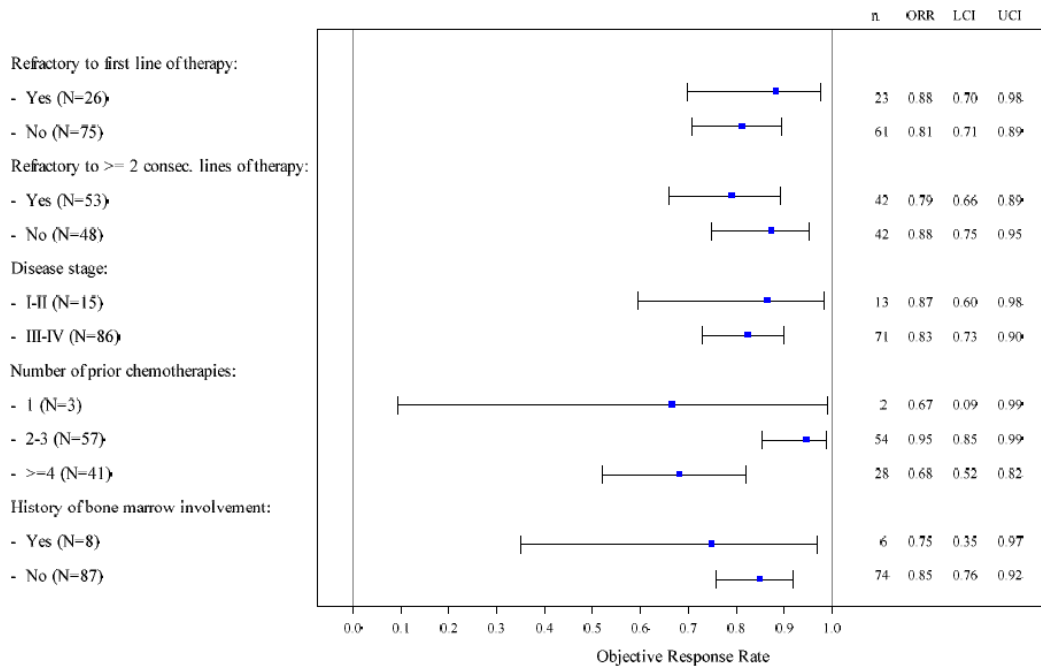
Die ORR und das CR und die jeweiligen 95%-KI für die gepoolte Analyse des mITT-Analysesets und des Full-Analysis-Sets wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest Plots dargestellt. Die Konfidenzintervallunter- bzw. -obergrenze (LCI bzw. UCI) stellen die Grenzen des KI für die ORR bzw. das CR unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode dar.



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 66: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrates (mITT) (Teil 1)

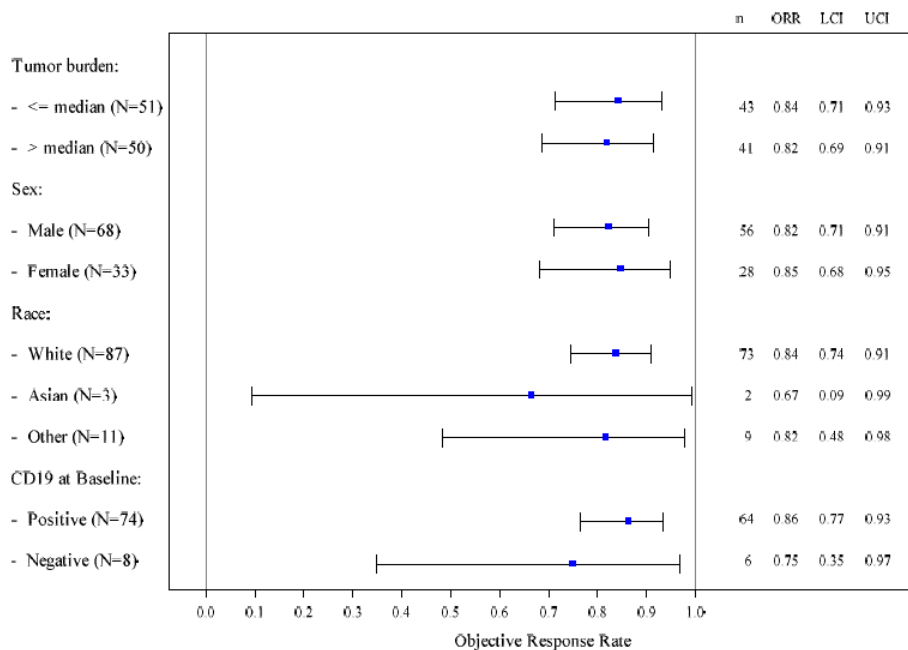
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Objektive 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 67: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (mITT) (Teil 2)

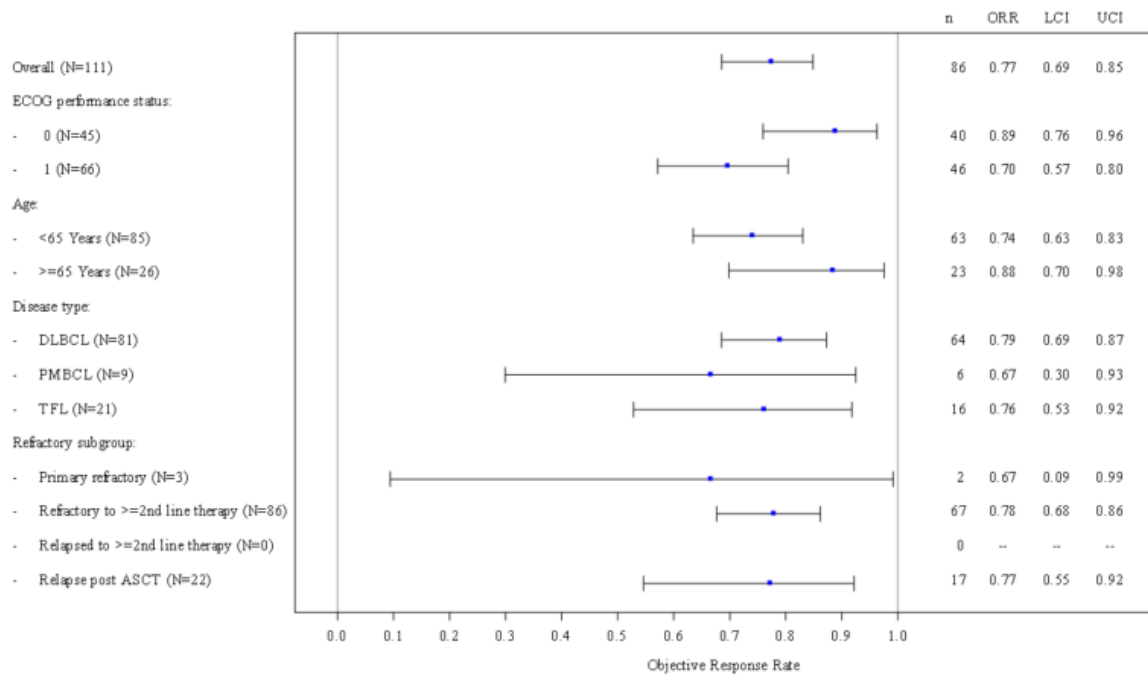
LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 68: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (mITT) (Teil 3)

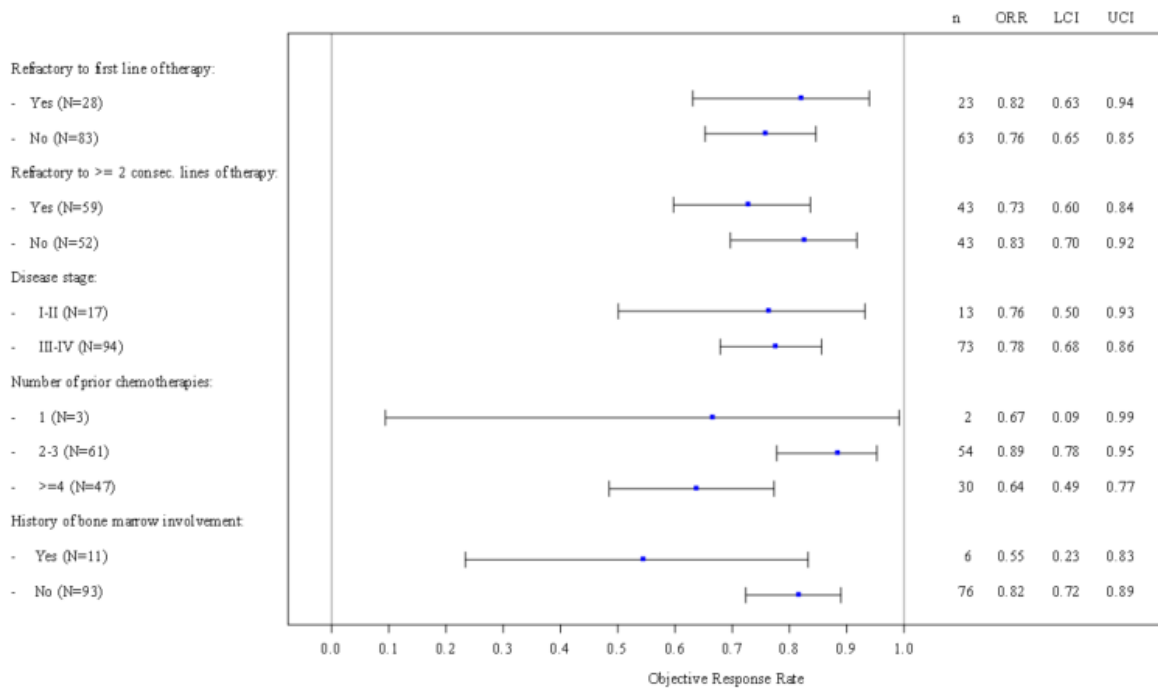
CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 69: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrte (FAS) (Teil 1)

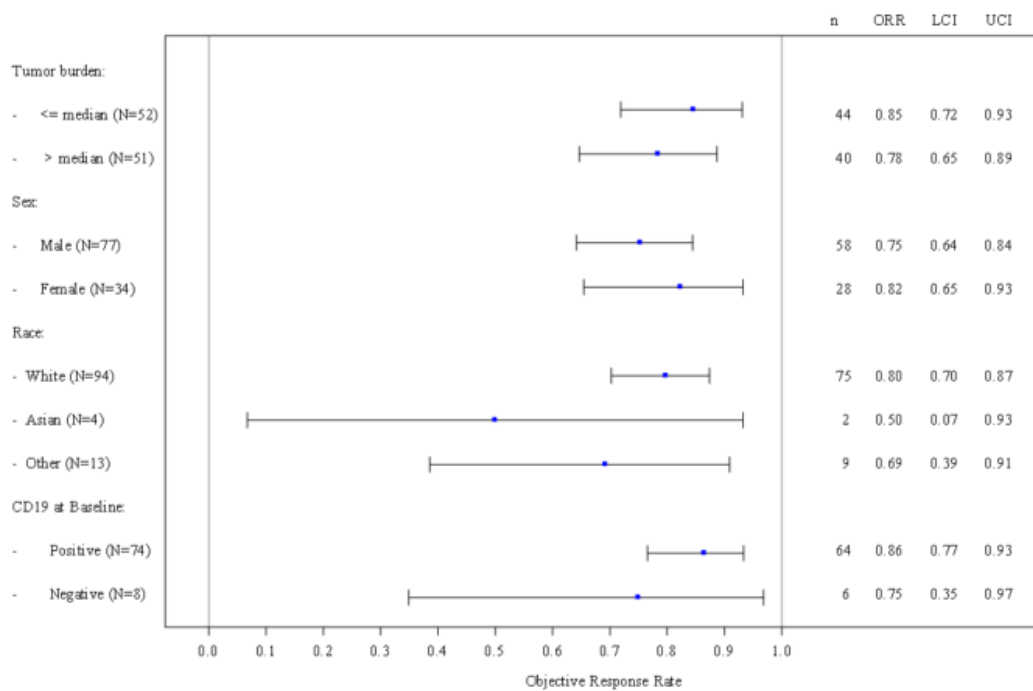
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Objektive Ansprechrte (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 70: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (FAS) (Teil 2)

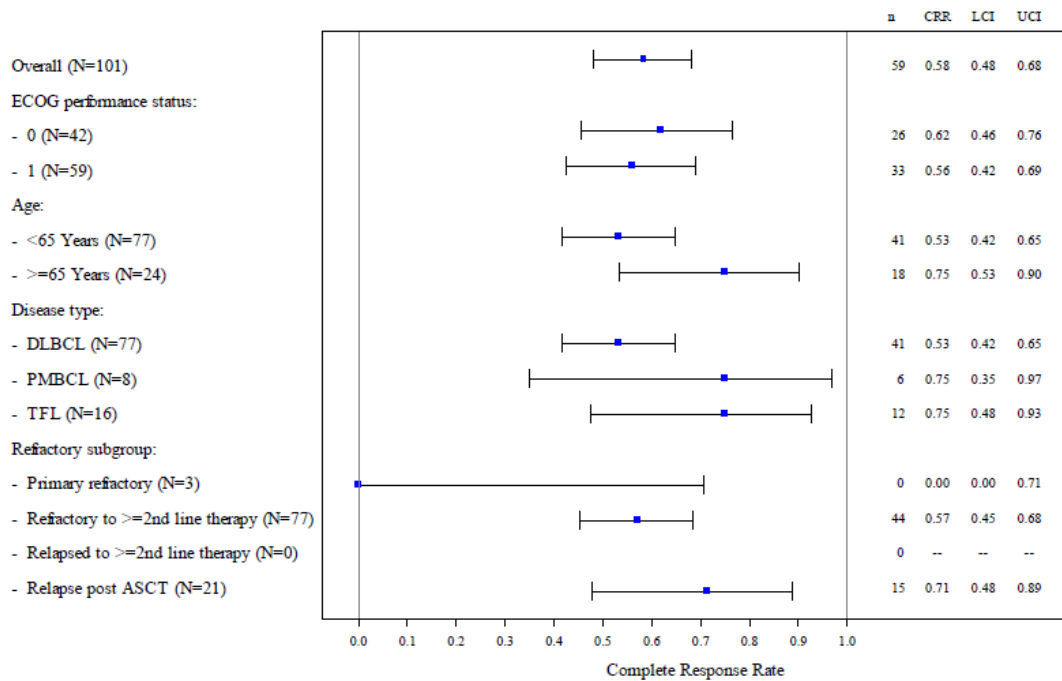
FAS: Full-Analysis-Set; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 71: Subgruppenanalyse zu Objektive Ansprechrate (FAS) (Teil 3)

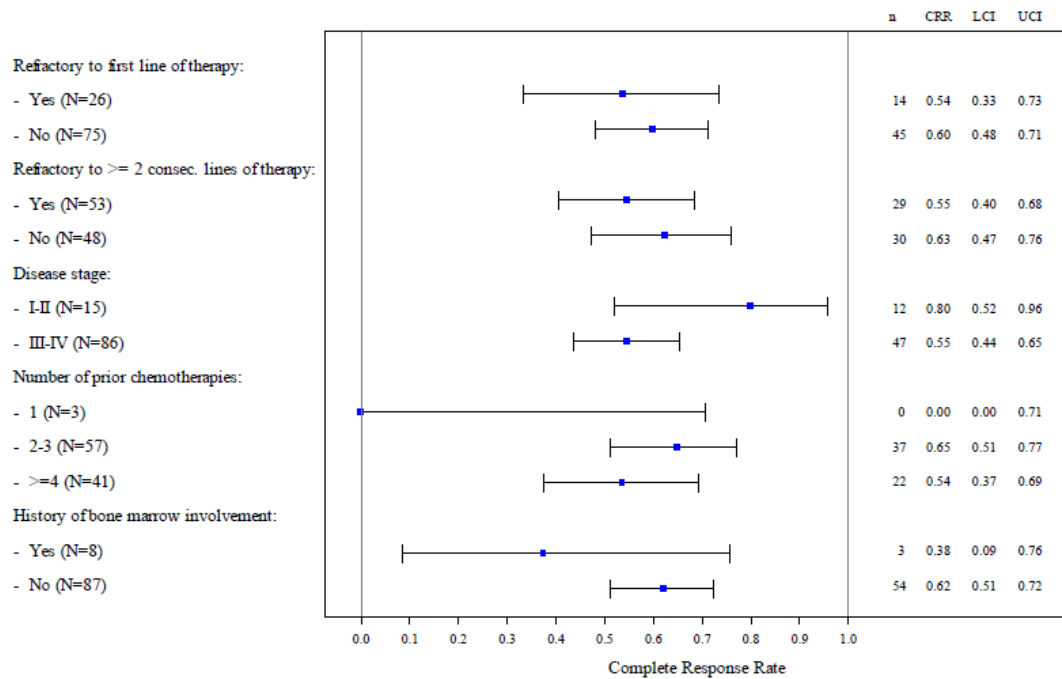
CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); FAS: Full-Analysis-Set; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 72: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (mITT) (Teil 1)

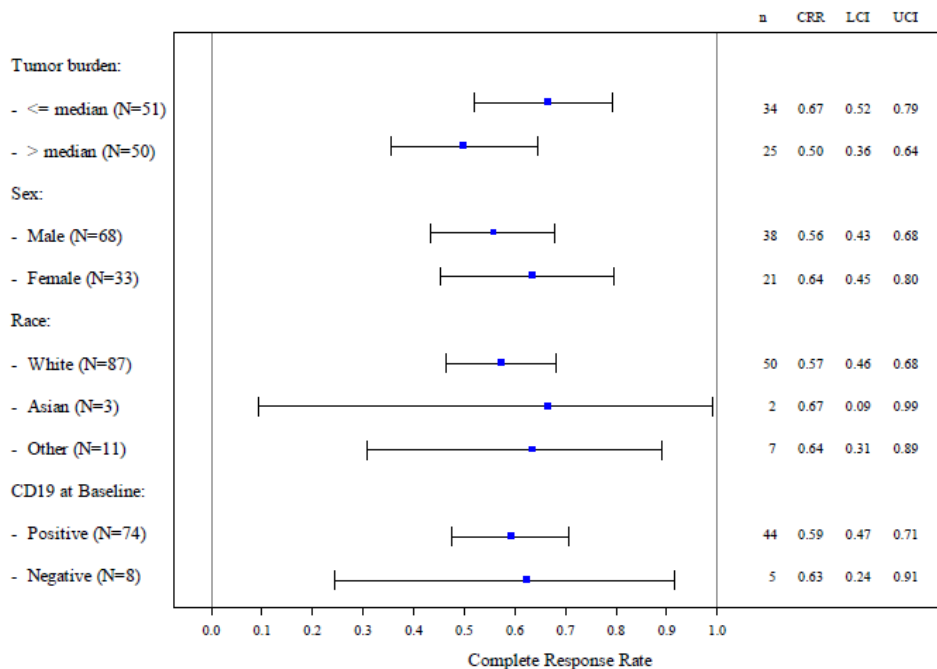
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower 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 73: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (mITT) (Teil 2)

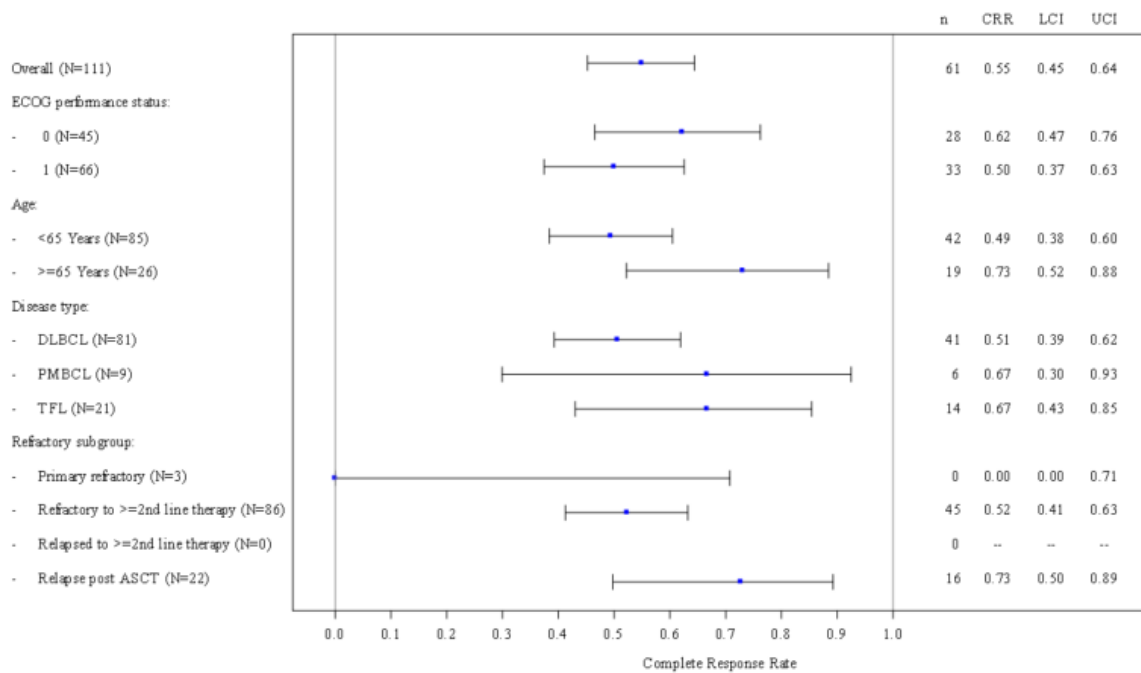
CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 74: Subgruppenanalyse zum vollständigen Ansprechen (mITT) (Teil 3)

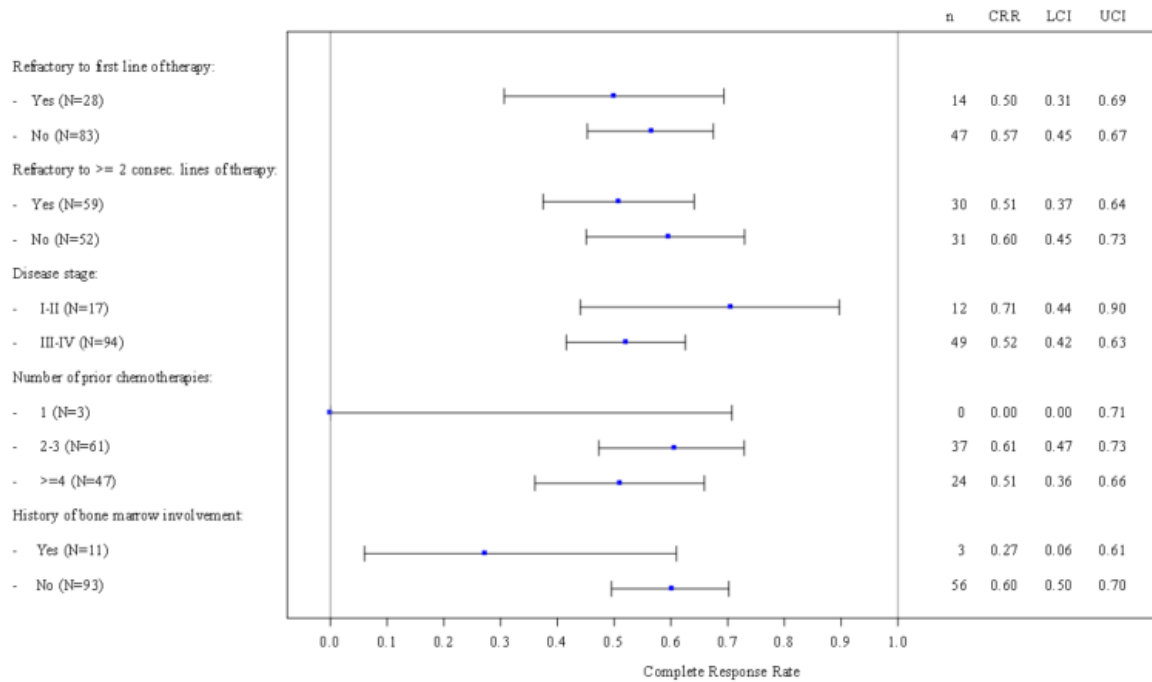
CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 75: 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)

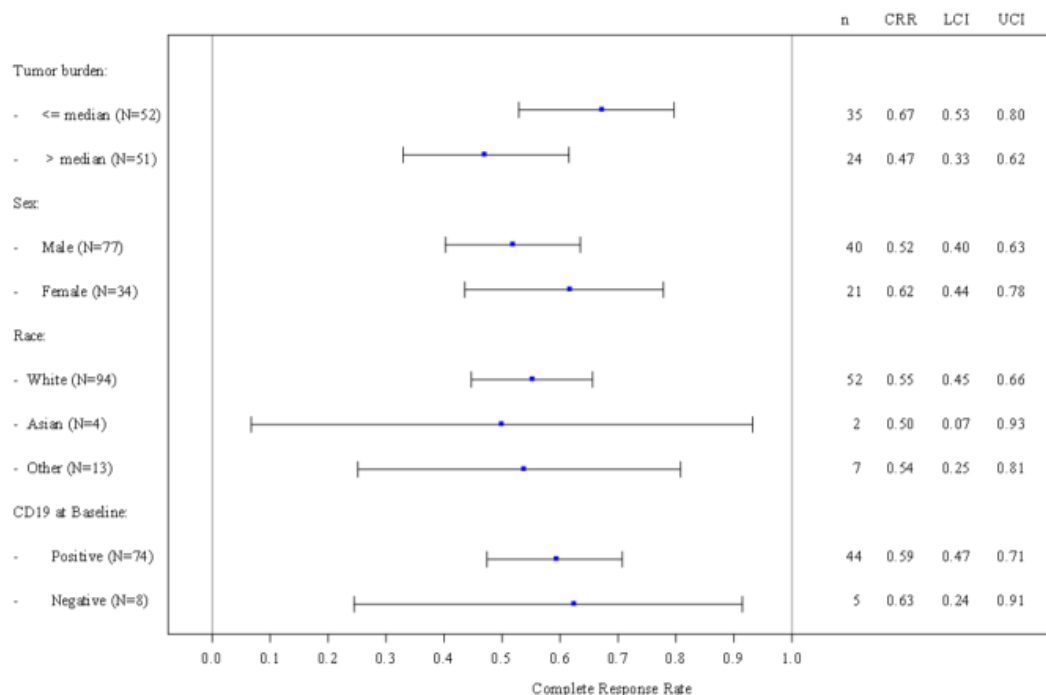


Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 76: 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)



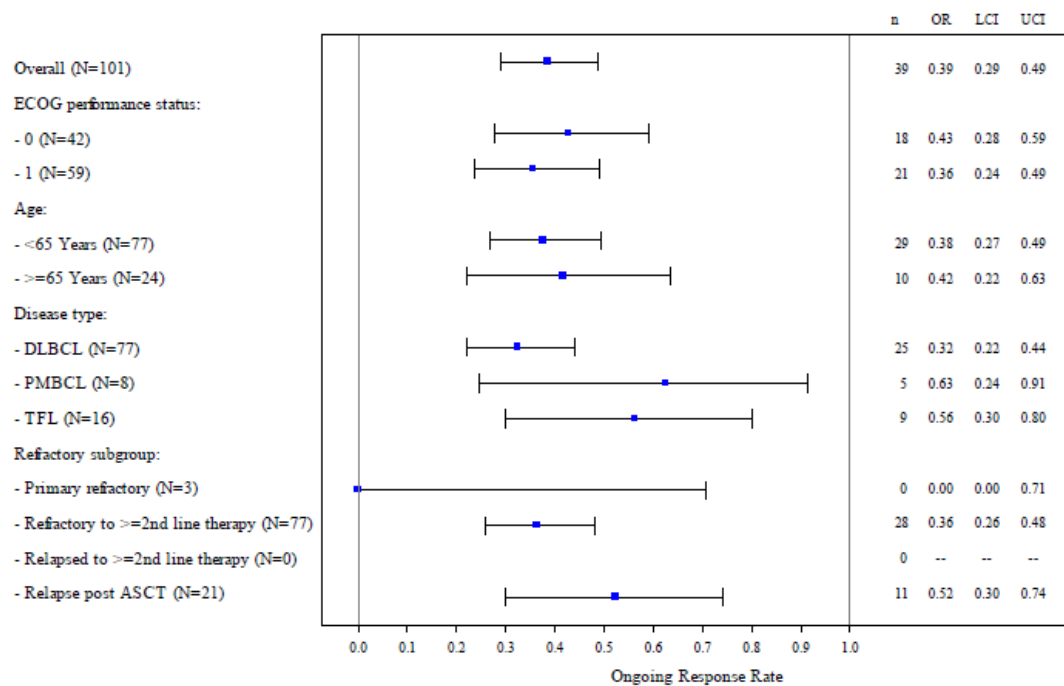
Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 77: 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

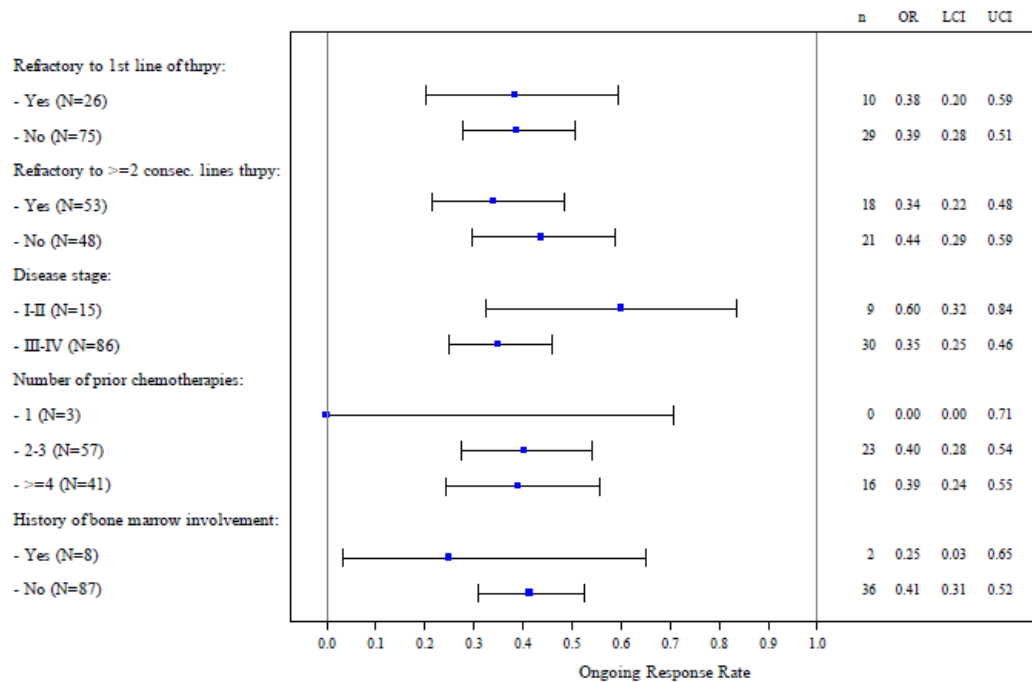
Die Anzahl der Patienten, die bis zum 11. August 2018 ein andauerndes Ansprechen hatten, und die 95%-KI für die gepoolte Analyse des mITT-Analysesets und des Full-Analysis-Sets wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden 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 78: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (mITT) (Teil 1)

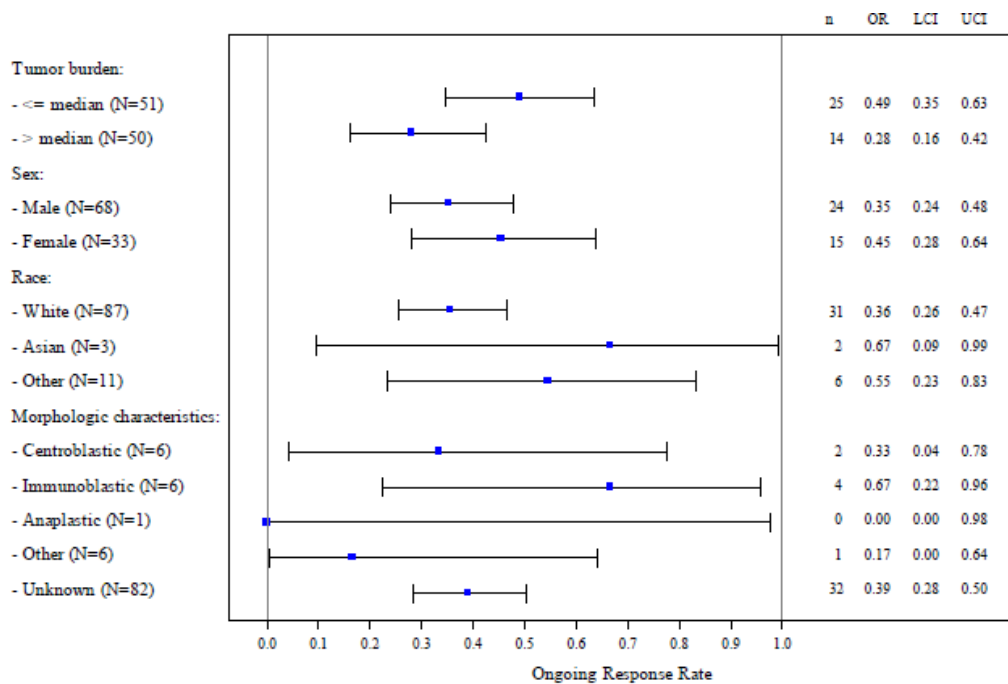
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl 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 79: Subgruppenanalyse zu Dauer der Ansprechens (mITT) (Teil 2)

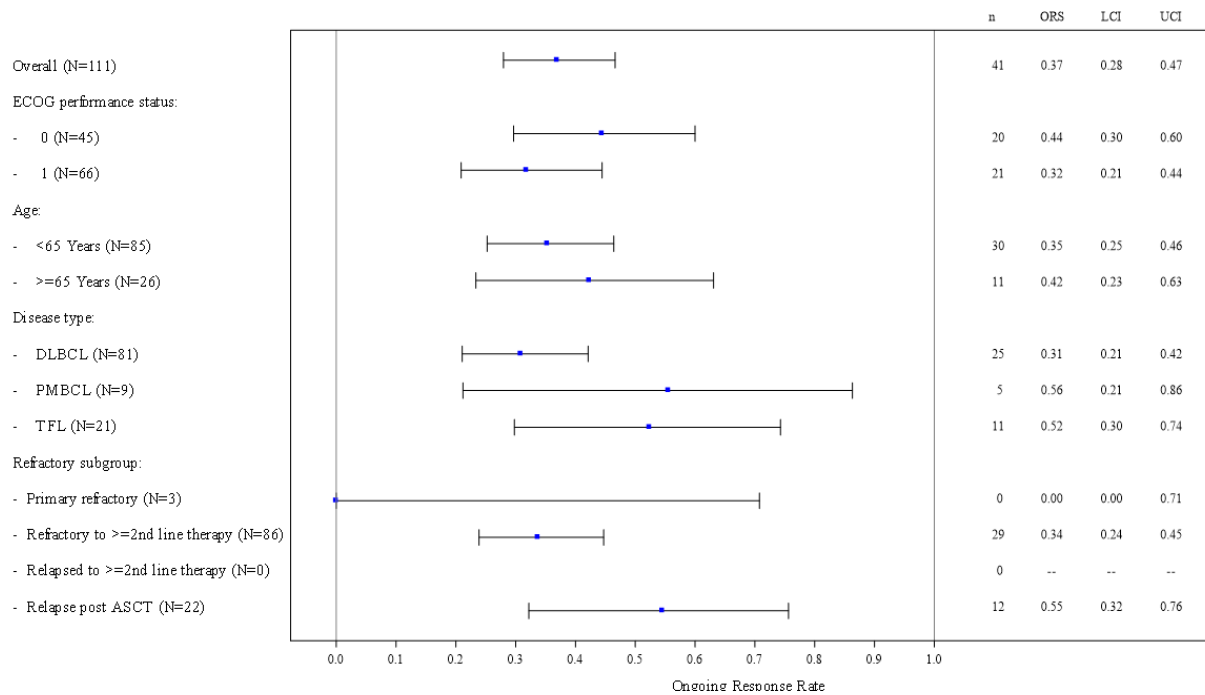
LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Dauer des Ansprechens (Ongoing Response); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 80: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (mITT) (Teil 3)

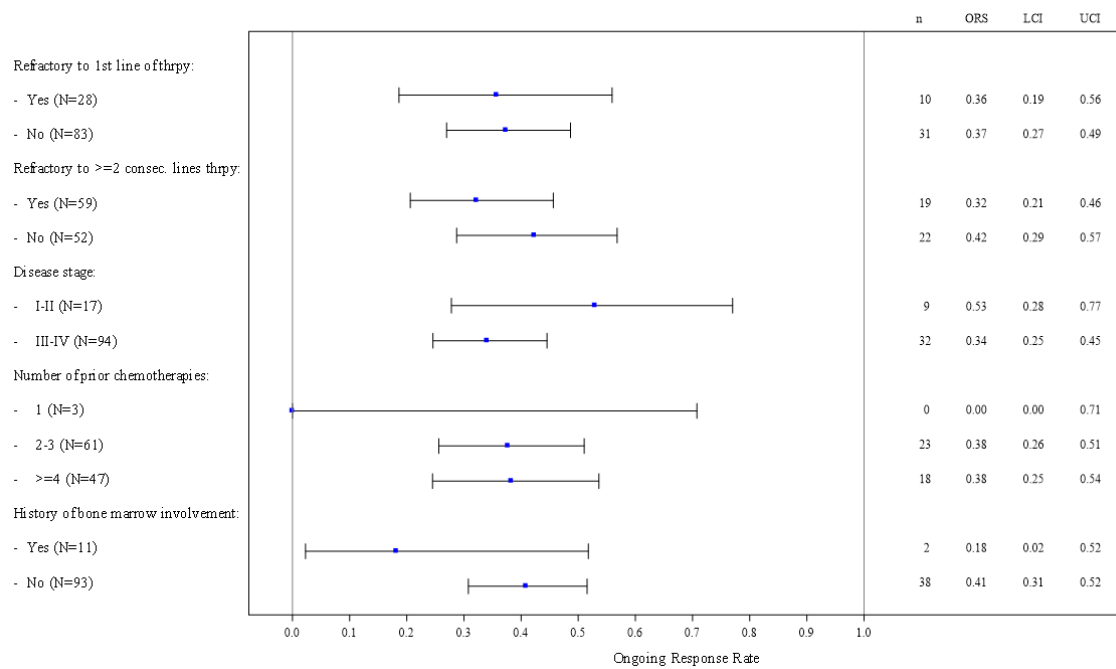
LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Dauer des Ansprechens (Ongoing Response); UCI: Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)



Data cutoff date = 11AUG2018

Abbildung 81: Subgruppenanalyse zu Dauer des Ansprechens (FAS)(Teil 1)

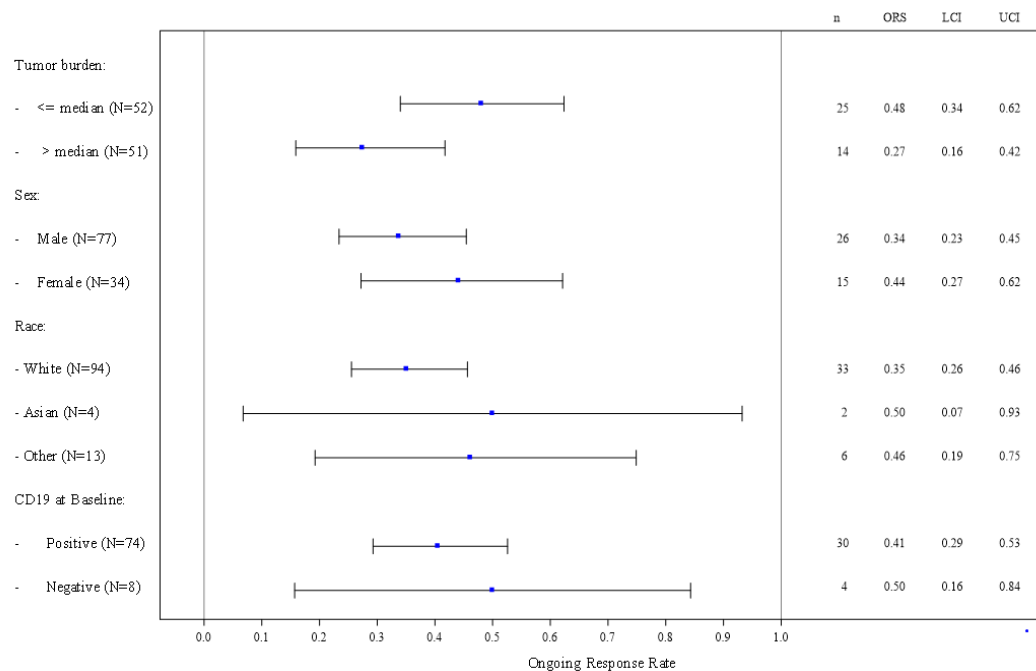
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; LCI: Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval); N: Anzahl der Patienten 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 82: 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 83: 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 4-101 und Tabelle 4-102 sind die Subgruppenanalysen für die Gesamtraten der SUE und der UE von speziellem Interesse dargestellt.

Tabelle 4-101: 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)

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 follikuläres Lymphom		

Tabelle 4-102: 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-refraktarität							
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)

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 4-103: 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)

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 4-104: 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)

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 4-105: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Registereinträge [Quelle]	Studienberichte [Quelle]	Publikationen [Quelle]
ZUMA-1	clinicaltrials.gov [27] EU-CTR [28] ICTRP [29, 30]	Ja [35-37]	Ja [20-26]
SCHOLAR-1	Nein	Ja [38, 39, 44]	Ja [40]
Cut-off-Datum: 11. August 2018			
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform			

4.3.2.4 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 zahlreichen weiteren anwendungsbegleitenden Datenerhebungen und Beobachtungsstudien erfasst. Die Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Axi-Cel aus der Versorgungspraxis werden in diesem Abschnitt 4.3.2.4 dargestellt.

4.3.2.4.1 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 systematischer Literaturreview (SLR) durchgeführt [45]. Ziel dieses SLR war es, Studien zu identifizieren, die Aussagen über die Wirksamkeit und Sicherheit von CAR-T-Zelltherapien bei rezidiviertem/refraktärem DLBCL ermöglichen sowie die Durchführung einer Meta-Analyse zur Quantifizierung der Wirksamkeit und Sicherheit. Im Folgenden erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse aus dem SLR für die Anwendung von Axi-Cel und eine Gegenüberstellung mit den Ergebnissen der Studie ZUMA-1. Auf eine Gegenüberstellung mit anderen CAR-T-Zelltherapien, wie im SLR ebenfalls dargestellt, wird aufgrund großer Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der herangezogenen Studien für die Nutzenbewertung verzichtet.

4.3.2.4.1.1 Methodik des systematischen Literaturreview

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE mit OVID am 29. November 2021. Die Suche beschränkte sich auf den Zeitraum ab Beginn des Jahres 2017 und der ersten FDA-Zulassung von CAR-T-Zellen für DLBCL. Zusätzlich wurden 15 Konferenzen nach relevanten Veröffentlichungen durchsucht. Eingeschlossen wurden Studien, die Patienten mit DLBCL umfassten. Die Patienten mussten mit Axi-Cel, Tisagenlecleucel, Lisocabtagene maraleucel 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 Studien 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 der Studien erfolgte in zwei Schritten: 1) Titel- und Abstractscreening und 2) Volltextscreening. In jedem Schritt überprüften zwei Reviewer unabhängig voneinander, ob die Einschlusskriterien für die Studie 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 Studien 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 Studien 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.

4.3.2.4.1.2 Statistische Analysen

Die zu analysierenden Endpunkte wurden durch eine Machbarkeitsstudie ausgewählt. Die ausgewählten dichotomen Endpunkte sind die ORR (ORR Gesamt, nach einem Monat und nach drei Monaten), CR (CR Gesamt, nach einem Monat und nach drei Monaten), Neurotoxizität (Gesamt und Grad 3 oder höher) und CRS (Gesamt und Grad 3 oder höher). Neurotoxizität umfasst hier ICANS (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome) 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 Studien 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 ausgewählt.

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. Wenn die Evidenz zur Abschätzung der Heterogenität zwischen den Studien nicht ausreichte, wurden Modelle mit fixen Effekten verwendet. Die Heterogenität innerhalb der Schichten wurde mit Hilfe der I^2 -Statistik bewertet.

Für OS und PFS wurden mittels des Guyot-Algorithmus pseudo-individuelle Patientendaten (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 Studie generiert wurden. Für die Ableitung der Pseudo-IPD wurden die KM-Kurven für jede Studie neu erstellt, um eine Übereinstimmung mit dem Originalbild zu gewährleisten. Darüber hinaus wurden diese rohen KM-Kurven für

jede Studie zusammen aufgetragen, um die Heterogenität zu bewerten. Zusätzlich wurde für jede Behandlung eine zusammenfassende KM-Kurve als grafische Zusammenfassung generiert.

Die IPD-Meta-Analysen wurden wiederum unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazards-Modells mit gemischten Effekten durchgeführt, wobei die Studie als zufälliger Intercept einbezogen wurde. Diese Methode wurde zur Schätzung der behandlungsspezifischen Mediane verwendet.

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-Studien ein Problem, da sich die CIBMTR-Registerdaten mit mehreren anderen Studien überschneiden. Bei sich überschneidenden Studien galt es, die größte Studie der kleinsten vorzuziehen. Die größte Studie 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-Studien.

4.3.2.4.1.3 Resultierender Studienpool und Studienpopulation

Die systematische Literaturrecherche ergab 3.849 Treffer. Insgesamt wurden 141 relevante Publikationen zu 66 Studien identifiziert. Davon berichten 36 Studien Ergebnisse für die Anwendungen mit Axi-Cel, die restlichen Studien berichten Ergebnisse von Tisagenlecleucel oder anderen CAR-T-Zelltherapien. Bei den meisten Studien handelte es sich um retrospektive Kohortenstudien, nur fünf Studien waren prospektiv.

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), Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells (DESCAR-T) (Frankreich), Grupo Español de Linfoma y Trasplante de Médula Ósea/Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GELTAMO/GETH) (Spanien), German Lymphoma Alliance/Deutsches Register für Stammzelltransplantation (GLA/DRST) (Deutschland), SIE (Italien) und UK 10.

Die Zuordnung von sich überschneidenden multizentrischen Studien 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 Studien 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 Studie vorlagen, wurden diese für die Analysen herangezogen. Daher wurden beispielsweise in den primären Analysen die CIBMTR-Ergebnisse verwendet, sofern sie verfügbar waren.

In Tabelle 4-106 ist eine Übersicht zu den Charakteristika der Studienpopulation aller identifizierten Studien gegeben. Baseline-Charakteristika lagen nicht für alle Studien vor, weshalb sich die Anzahl der Studien für die einzelnen Merkmale unterscheidet.

Tabelle 4-106: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien aus dem SLR

	Anzahl Studien	Anteil/Mittelwert (95%-KI)
Männlich	27	64,1% (62,2; 65,9)
Alter, Jahre	30	60,6 (59,5; 61,6)
Follow-up, Median in Monaten	22	16,0 (12,1; 19,9)
Anzahl vorangegangener Therapien, Median	14	3,1 (2,7; 3,4)
Vorangegangene ASCT	23	27,1% (23,4; 30,8)
DLBCL	27	70,3% (65,2; 75,3)
PMBCL	23	6,9% (4,8; 8,9)
TFL	23	19,1% (15,9; 22,2)
Stadium \geq III	17	79,1% (76,3; 81,9)
IPI \geq 3	11	49,5% (44,2; 54,8)
ECOG-PS \geq 2	20	9,0% (5,7; 12,3)
Brückenchemotherapie	8	45,9% (29,6; 62,2)
Brückentherapie	21	44,0% (31,2; 56,8)
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI: Internationaler Prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma); SLR: Systematischer Literaturreview; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom		

4.3.2.4.1.4 Ergebnisse aus dem SLR und der Meta-Analyse

4.3.2.4.1.4.1 Objektive Ansprechrates (ORR)

Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrates“ – RWD-Analyse

Studie	Patienten mit OR	Gesamt	ORR [95%-KI], %
Objektive Ansprechrates zu prädefiniertem Zeitpunkt			
CIBMTR	989	1.343	0,74 [0,71; 0,76]
DESCAR-T	108	146	0,74 [0,66; 0,81]
GLA/DRST	105	137	0,77 [0,69; 0,83]
UK 10	101	133	0,76 [0,68; 0,83]
Gesamt ^a	1.303	1.759	0,74 [0,72; 0,76]
Objektive Ansprechrates nach einem Monat			
Lyon Sud (DESCAR-T)	18	28	0,64 [0,44; 0,81]
GELTAMO/GETH	80	116	0,69 [0,60; 0,77]
Hamburg (GLA/DRST)	14	21	0,67 [0,43; 0,85]
Mayo - Arizona-Florida	25	34	0,74 [0,56; 0,87]
MD Anderson (CAR T-Cell Consortium)	96	124	0,77 [0,69; 0,84]
Gesamt ^a	233	323	0,72 [0,67; 0,77]
Objektive Ansprechrates nach drei Monaten			
Lyon Sud (DESCAR-T)	12	25	0,48 [0,28; 0,69]
GELTAMO/GETH	52	76	0,68 [0,57; 0,79]
LMU Munich (GLA/DRST)	7	17	0,41 [0,18; 0,67]
IRCCS	10	23	0,43 [0,23; 0,66]
UK 10	51	112	0,46 [0,36; 0,55]
CAR T-Cell Consortium	79	149	0,53 [0,45; 0,61]
Gesamt ^a	211	402	0,52 [0,43; 0,60]
<p>a: Der Gesamtschätzer wurde mittels eines Modells mit zufälligen Effekten berechnet. 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; IRCCS: Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico; KI: Konfidenzintervall; OR: Objektives Ansprechen; ORR: Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate); RWD: Real World Data</p>			

Für den Endpunkt ORR wurden insgesamt 1.759 Patienten aus vier Studien betrachtet. Die ORR betrug 0,74 (95%-KI: [0,72; 0,76]).

Für die ORR nach einem Monat und drei Monaten waren keine Daten für das CIBMTR verfügbar, daher wurden andere US-Studien für die primäre Analyse verwendet. Bei der

Analyse der Daten nach einem Monat aus fünf Studien wurden 323 Patienten in die Berechnung einbezogen. Dabei betrug die ORR 0,72 (95%-KI: [0,67; 0,77]).

Nach drei Monaten lag die ORR bei 0,52 (95%-KI: [0,43; 0,60]). Bei dieser Analyse wurden insgesamt 402 Patienten aus sechs Studien eingeschlossen.

4.3.2.4.1.4.2 Vollständiges Ansprechen (CR)

Tabelle 4-108: Ergebnisse für „vollständiges Ansprechen“ – RWD-Analyse

Studie	Patienten mit CR	Gesamt	RR [95%-KI], %
Vollständiges Ansprechen zu prädefiniertem Zeitpunkt			
CIBMTR	753	1.343	0,56 [0,53; 0,59]
DESCAR-T	80	146	0,55 [0,46; 0,63]
GLA/DRST	55	137	0,40 [0,32; 0,49]
UK 10	57	133	0,43 [0,34; 0,52]
Gesamt ^a	945	1.759	0,49 [0,41; 0,57]
Vollständiges Ansprechen nach einem Monat			
Lyon Sud (DESCAR-T)	13	28	0,46 [0,28; 0,66]
GELTAMO/GETH	44	116	0,38 [0,29; 0,47]
Mayo - Arizona-Florida	16	34	0,47 [0,30; 0,65]
MD Anderson (CAR T-Cell Consortium)	60	124	0,48 [0,39; 0,58]
Gesamt ^a	133	302	0,44 [0,39; 0,50]
Vollständiges Ansprechen nach drei Monaten			
Lyon Sud (DESCAR-T)	10	25	0,40 [0,21; 0,61]
GELTAMO/GETH	39	76	0,51 [0,40; 0,63]
LMU Munich (GLA/DRST)	4	17	0,24 [0,07; 0,50]
Montefiore MC	8	10	0,80 [0,44; 0,97]
UK 10	34	112	0,30 [0,22; 0,40]
CAR T-Cell Consortium	63	149	0,42 [0,34; 0,51]
Gesamt ^a	158	389	0,41 [0,32; 0,52]
a: Der Gesamtschätzer wurde mittels eines Modells mit zufälligen Effekten berechnet. CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); 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; KI: Konfidenzintervall; RR: Ansprechrage (Response Rate); RWD: Real World Data			

Für das CR wurden vier Studien mit insgesamt 1.759 Patienten betrachtet. Die Wahrscheinlichkeit für ein CR lag bei 0,49 (95%-KI: [0,41; 0,57]). Für das CR nach einem

Monat und drei Monaten waren keine Daten für das CIBMTR verfügbar, daher wurden andere US-Studien für die primäre Analyse verwendet.

Bei der Analyse der Daten nach einem Monat aus vier Studien wurden 302 Patienten in die Berechnung einbezogen. Die Wahrscheinlichkeit für ein CR lag bei 0,44 (95%-KI: [0,39; 0,50]).

Nach drei Monaten lag die Wahrscheinlichkeit für ein CR bei 0,41 (95%-KI: [0,32; 0,52]). Bei dieser Berechnung wurden insgesamt 389 Patienten aus sechs Studien eingeschlossen.

4.3.2.4.1.4.3 Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für die Berechnung der KM-Schätzer für das OS wurden fünf Studien (CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO, Kings, SIE) mit insgesamt 1.751 Patienten verwendet. Für die Berechnung der KM-Schätzer waren die Daten von 1.700 Patienten für die Analyse verfügbar.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ und „Progressionsfreies Überleben“ – RWD-Analyse vs. ZUMA-1

	Gesamtüberleben		Progressionsfreies Überleben	
	RWD	ZUMA-1 ^a	RWD	ZUMA-1 ^a
KM-Median [95%-KI], Monate	22,5 [18,0; 28,9]	25,8 [12,8; NE]	8,5 [6,7; 11,4]	5,9 [3,3; 15,0]
<i>KM-Schätzer</i> [95%-KI], %				
Monat 3	88,4 [86,9; 89,9]	95,0 [88,5; 97,9]	72,5 [70,4; 74,6]	66,2 [56,1; 74,5]
Monat 6	76,5 [74,4; 78,6]	79,2 [69,9; 85,9]	55,0 [52,7; 57,5]	49,1 [39,0; 58,5]
Monat 9	67,5 [65,2; 69,9]	69,3 [59,3; 77,3]	49,4 [46,9; 51,9]	45,1 [35,2; 54,5]
Monat 12	62,1 [59,7; 64,6]	60,4 [50,2; 69,2]	46,6 [44,1; 49,1]	44,1 [34,3; 53,5]
Monat 15	57,7 [55,1; 60,3]	55,4 [45,2; 64,5]	44,1 [41,7; 46,7]	41,1 [31,4; 50,5]
Monat 18	52,9 [50,1; 55,9]	52,5 [42,3; 61,7]	41,3 [38,6; 44,1]	40,0 [30,4; 49,4]
a: Cut-off-Datum: 11. August 2021				
KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); RWD: Real World Data				

Der Kaplan-Meier-Schätzer der RWD-Analyse betrug für das mediane OS 22,5 Monate mit der Wahrscheinlichkeit, nach 3, 6, 12 bzw. 18 Monaten noch am Leben zu sein, von 88,4%, 76,5%, 62,1% bzw. 52,9%. Im Vergleich dazu lagen die entsprechenden Werte in ZUMA-1 bei 95,0%, 79,2%, 60,4% bzw. 52,5%, das mediane OS betrug 25,8 Monate.

Die Kaplan-Meier-Schätzer für das PFS zu Monat 3, 6, 12 bzw. 18 betragen in der RWD-Analyse 72,5%, 55,0%, 46,6% bzw. 41,3%. Das mediane PFS lag bei 8,5 Monaten (95%-KI: [6,7; 11,4]). Im Vergleich dazu lag das mediane PFS in der Studie ZUMA-1 bei 5,9 Monaten

(95%-KI: [3,3; 15,0]). Der Anteil der Patienten mit einem PFS zu Monat 3, 6, 12 bzw. 18 lag in der Studie ZUMA-1 bei 66,2%, 49,1%, 44,1% bzw. 40,0%.

In Abbildung 84 werden die Kaplan-Meier-Kurven für das OS, sowie für das PFS basierend auf den RWD-Analysen aus dem SLR dargestellt.

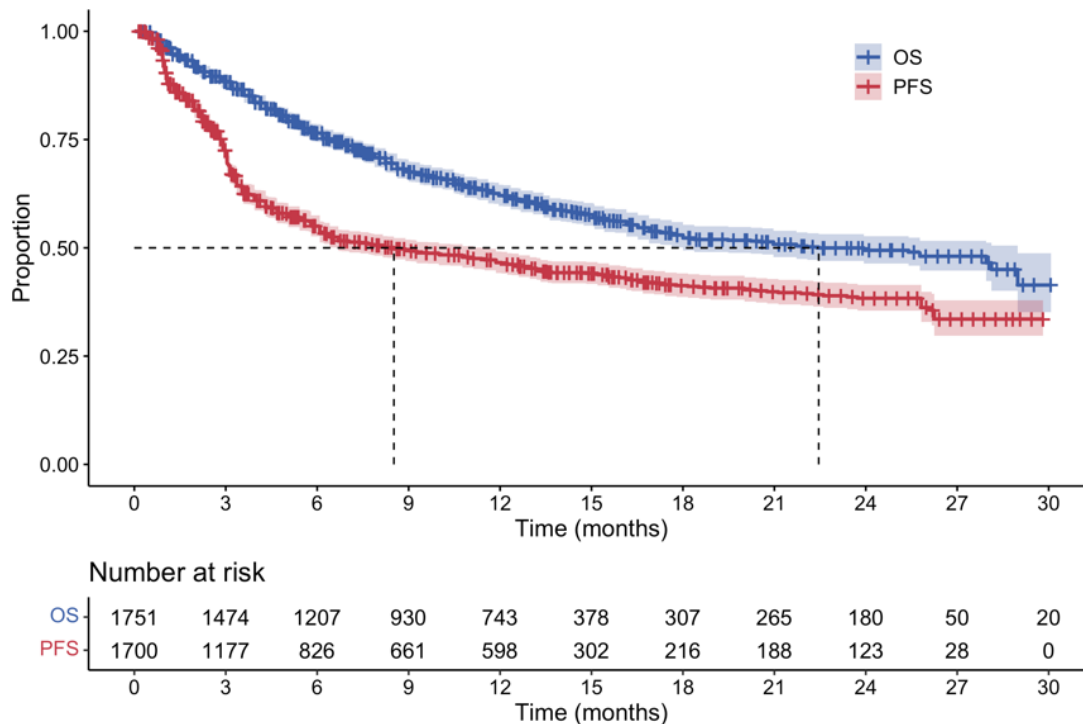


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurven für OS und PFS basierend auf den RWD-Analysen aus dem SLR

OS: Gesamtüberleben (Overall Survival), PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RWD: Real World Data; SLR: Systematischer Literaturreview

4.3.2.4.1.4.4 Neurotoxizität

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Neurotoxizität – RWD-Analyse

Studie	Patienten mit Ereignis	Gesamt	Anteil der Patienten mit einem Ereignis [95%-KI], %
Neurotoxizität jeden Grades			
CIBMTR	753	1.343	0,55 [0,53; 0,58]
Lyon Sud (DESCAR-T)	9	28	0,32 [0,16; 0,52]
GELTAMO/GETH	54	130	0,42 [0,33; 0,51]
GLA/DRST	76	173	0,44 [0,36; 0,52]
Kings (UK 10)	18	54	0,33 [0,21; 0,47]
Gesamt ^a	910	1.728	0,43 [0,34; 0,53]
Neurotoxizität Grad 3 oder höher			
CIBMTR	331	1.343	0,25 [0,22; 0,27]
DESCAR-T	17	146	0,12 [0,07; 0,18]
GELTAMO/GETH	22	130	0,17 [0,11; 0,24]
GLA/DRST	28	173	0,16 [0,11; 0,23]
UK 10	55	261	0,21 [0,16; 0,27]
Gesamt ^a	453	2.053	0,18 [0,14; 0,24]
a: Der Gesamtschätzer wurde mittels eines Modells mit zufälligen Effekten berechnet. 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; KI: Konfidenzintervall; RWD: Real World Data			

Für den Endpunkt Neurotoxizität jeden Grades wurden fünf Studien mit insgesamt 1.728 Patienten einbezogen. Die Wahrscheinlichkeit für eine Neurotoxizität jeden Grades betrug 0,43 (95%-KI: [0,34; 0,53]).

Für Endpunkt Neurotoxizität Grad 3 oder höher wurden insgesamt 2.053 Patienten aus fünf Studien einbezogen. Die Wahrscheinlichkeit für eine Neurotoxizität Grad 3 oder höher betrug 0,18 (95%-KI: [0,14; 0,24]).

4.3.2.4.1.4.5 CRS

Tabelle 4-111: Ergebnisse für CRS – RWD-Analyse

Studie	Patienten mit Ereignis	Gesamt	Anteil der Patienten mit einem Ereignis [95%-KI], %
CRS jeden Grades			
CIBMTR	1.115	1.343	0,83 [0,81; 0,85]
Lyon Sud (DESCAR-T)	26	28	0,93 [0,76; 0,99]
GELTAMO/GETH	114	130	0,88 [0,81; 0,93]
GLA/DRST	141	173	0,82 [0,75; 0,87]
Kings (UK 10)	51	54	0,94 [0,85; 0,99]
Gesamt ^a	1.447	1.728	0,85 [0,81; 0,89]
CRS Grad 3 oder höher			
CIBMTR	109	1.343	0,08 [0,07; 0,10]
DESCAR-T	12	146	0,08 [0,04; 0,14]
GELTAMO/GETH	11	130	0,08 [0,04; 0,15]
GLA/DRST	18	173	0,10 [0,06; 0,16]
UK 10	23	261	0,09 [0,06; 0,13]
Gesamt ^a	173	2.053	0,08 [0,07; 0,10]
a: Der Gesamtschätzer wurde mittels eines Modell mit zufälligen Effekten berechnet. 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; KI: Konfidenzintervall; RWD: Real World Data			

Für den Endpunkt CRS jeden Grades wurden fünf Studien mit insgesamt 1.728 Patienten einbezogen. Die Wahrscheinlichkeit für ein CRS jeden Grades betrug 0,85 (95%-KI: [0,81; 0,89]).

Für den Endpunkt CRS Grad 3 oder höher wurden insgesamt 2.053 Patienten aus fünf Studien einbezogen. Die Wahrscheinlichkeit für ein CRS Grad 3 oder höher betrug 0,08 (95%-KI: [0,07; 0,10]).

4.3.2.4.1.4.6 Gegenüberstellung der RWD-Analyse mit den Ergebnissen der Studie ZUMA-1

Tabelle 4-112: Gegenüberstellung der RWD-Analyse mit den Ergebnissen der Studie ZUMA-1

Endpunkt	RWD	ZUMA-1 ^a
Objektives Ansprechen	74%	83%
Vollständiges Ansprechen	49%	58%
Medianes Gesamtüberleben	22,5 Monate	25,8 Monate
Medianes progressionsfreies Überleben	8,5 Monate	5,9 Monate
Neurotoxizität Gesamt	43%	65%
Neurotoxizität Grad 3 oder höher	18%	31%
CRS Gesamt	85%	93%
CRS Grad 3 oder höher	8%	11%

a: Cut-off-Datum: 11. August 2021
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); RWD: Real World Data

Im Vergleich zur Studie ZUMA-1 zeigt sich in der RWD-Analyse eine etwas niedrigere Gesamtansprechrates (74% im Vergleich zu 83%). Das vollständige Ansprechen liegt für die RWD-Analyse mit 49% ebenfalls etwas niedriger im Vergleich zur Studie ZUMA-1 mit 58%.

Bezüglich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens sind die Ergebnisse der RWD-Analyse mit den Ergebnissen der Studie ZUMA-1 vergleichbar. Das OS war mit 22,5 Monaten etwas niedriger als in der Studie ZUMA-1 mit 25,8 Monaten, während das mediane PFS bei der RWD-Analyse mit 8,5 Monaten etwas höher war, als bei der Studie ZUMA-1 mit 5,9 Monaten.

Hinsichtlich der Sicherheit sind die Ergebnisse aus den RWD-Analysen mit den Ergebnissen der Studie ZUMA-1 vergleichbar, wobei die UE Neurotoxizität und CRS etwas seltener auftreten. Die Wahrscheinlichkeit für eine Neurotoxizität jeden Grades ist mit 43% in den RWD etwas niedriger als in der Studie ZUMA-1, in der bei 65% der Patienten eine Neurotoxizität auftritt. Auch die Wahrscheinlichkeit einer Neurotoxizität Grad 3 oder höher ist in der RWD-Analyse mit 18% etwas niedriger, als der in der Studie ZUMA-1 beobachtete Anteil von 31%. Gleiches zeigt sich auch für die Wahrscheinlichkeiten des Auftretens eines CRS. Hier liegt die Wahrscheinlichkeit für ein CRS jeden Grades in den RWD-Analysen bei 85% und bei der Studie ZUMA-1 bei 93%. Für die Wahrscheinlichkeit eines CRS Grad 3 oder höher liegen die Ergebnisse aus den RWD-Analysen ebenfalls unter denen der Studie ZUMA-1 (8% im Vergleich zu 11%).

4.3.2.4.2 EBMT-Register

Im Rahmen der europäischen Zulassung von Axi-Cel wurde eine nicht-interventionelle PASS-Studie auf der Grundlage eines Registers zur Bewertung des Sicherheitsprofils initiiert [46].

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: 7. Dezember 2021) waren 391 Patienten, die eine Infusion mit Axi-Cel erhalten hatten, im Register eingeschlossen. Für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse liegen Daten für 341 Patienten vor, für die auf dem Follow-up-Formular an Tag 100 entsprechende Informationen angegeben und die in die Analyse einbezogen wurden [47].

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen sind konsistent mit dem in der Studie ZUMA-1 beobachteten Sicherheitsprofil. Bei 85,8% (290/341) der Patienten trat ein CRS auf. Die meisten dieser Ereignisse waren von Grad 1 (126/290) oder Grad 2 (133/290). Bei 31 Patienten trat ein Ereignis Grad 3 auf. CRS-Ereignisse >Grad 3 wurden nicht beobachtet. Neurotoxizitäten wurden bei 39,8% (132/341) der Patienten beobachtet. Knapp die Hälfte dieser Ereignisse waren Grad 1 (32/115) oder 2 (29/115). Bei 40 Patienten trat ein Ereignis Grad 3 und bei 14 Patienten ein Ereignis Grad 4 auf. Damit traten Neurotoxizitäten von Grad \geq 3 bei 16,7% (54/327) der Patienten auf, in der Studie ZUMA-1 traten Neurotoxizitäten von Grad \geq 3 bei 30,7% (31/101) Patienten auf. Infektionen wurden bei 32,7% (107/327) der Patienten beobachtet.

Demnach sind die potenziellen Risiken nach einer Behandlung mit Axi-Cel wie CRS, Neurotoxizitäten und Infektionen etwas seltener, aber in einer vergleichbaren Häufigkeit auch in der Versorgungspraxis zu beobachten. Für das Nutzen-Risiko-Profil von Axi-Cel ergeben sich dadurch keine Änderungen.

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 132 Patienten (40,6% [95%-KI: 35,2; 46,2]) ein vollständiges Ansprechen dokumentiert, für 83 Patienten (25,5%) [95%-KI: 20,9; 30,6]) 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 (pivotal, prospektive, offene, multizentrische, einarmige Phase II-Studie) und die zulassungsrelevante gepoolte Analyse SCHOLAR-1 (historische Kontrolle: retrospektive, internationale Multi-Kohorten-Studie) herangezogen, da diese nach wie vor die bestverfügbare Evidenz darstellen. Weitere relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht identifiziert. Als unterstützende Evidenz werden Ergebnisse eines SLR und einer darauf basierenden Meta-Analyse zu Daten aus der Versorgungspraxis (RWD-Analyse) und der europäischen PASS-Registerstudie (EBMT-Register) dargestellt, sowie die Ergebnisse zum Sicherheitsmanagement aus weiteren Kohorten der Studie ZUMA-1 eingeordnet.

Der historische Vergleich basiert auf den jeweils patientenindividuellen Daten der beiden Studien. Die betrachteten Patientenpopulationen sind nach dem Ausschluss der Patienten mit einem ECOG-PS 2-4, bzw. unbekanntem ECOG-PS, sowie der primär refraktären Patienten aus der Studie SCHOLAR-1 hinreichend ähnlich. In der Studie SCHOLAR-1 wurden Daten zum Gesamtüberleben und zum Ansprechen erhoben, weshalb für den historischen Vergleich Ergebnisse aus den patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität herangezogen werden können. Mit dem aktuellen Datenschnitt der Studie ZUMA-1 liegen nun 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. Auf Basis der 60-Monats-Daten und basierend auf den Ergebnissen dieses historischen Vergleichs lassen sich unter Berücksichtigung der Evidenzstufe der Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1, bei Vorliegen ausreichend großer Effekte, Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ableiten.

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 Ableitung des Zusatznutzens sind im Fall von Axi-Cel zwei wesentliche Aspekte zu berücksichtigen:

- 1) Der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit über die vorliegende einarmige Zulassungsstudie ZUMA-1 und den historischen Vergleich anhand der Ergebnisse der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1
- 2) Die Besonderheit des hier vorliegenden Therapieansatzes, der sowohl die einmalige Anwendung des Arzneimittels, als auch eine mögliche Heilung der Patienten in einer ansonsten in der Regel nicht mehr kurativen Therapiesituation umfasst.

Bezüglich der Wirksamkeit bestätigen die mit der Wiedereinreichung des Dossiers vorgelegten Daten zum 60-Monate-Follow-up (Datenschnitt vom 11. August 2021) die bereits bei der Ersteinreichung überzeugenden Ergebnisse für die Therapie mit Axi-Cel und ermöglichen eine Beurteilung hinsichtlich der langfristigen Effekte und 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]), was insbesondere vor dem Hintergrund der stark vorbehandelten Patientenpopulation mit einer ansonsten sehr schlechten Prognose eine nachhaltige und bisher nicht beobachtete Verbesserung des therapielevanten Nutzens darstellt. Das mediane Gesamtüberleben für das mITT-Analysis-Set in der Studie ZUMA-1 liegt bei 25,8 Monaten [12,8; NE]. In der Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Studie ZUMA-1 zeigt sich ein stabiles Plateau, das auf ein Langzeitüberleben der Patienten hindeutet. Patienten, die auf eine Therapie mit Axi-Cel ansprechen, haben ab dem ca. 16. Monat nach Behandlung kein besonders erhöhtes Risiko mehr zu versterben. Es gibt somit anhand des Gesamtüberlebens

keine Anzeichen dafür, dass die Erkrankung nach einer gewissen Zeit rezidiert. Bei einem großen Teil der Patienten kann somit von einer Heilung ausgegangen werden.

Der historische Vergleich mit den Ergebnissen der Studie SCHOLAR-1 zeigt dementsprechend einen deutlichen Vorteil von Axi-Cel bezüglich des Gesamtüberlebens. In der bewertungsrelevanten Population der Studie SCHOLAR-1 lag die 24-Monats-Überlebensrate im standardisierten Vergleich bei lediglich 12%. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 4,3 Monaten. Im Vergleich dazu lag die 24-Monats-Überlebensrate in der Studie ZUMA-1 bei 50% und das mediane Gesamtüberleben lag bei 23,5 Monaten. Demnach war das Mortalitätsrisiko unter Axi-Cel im Vergleich zu den in SCHOLAR-1 erhobenen Daten statistisch signifikant um 69% reduziert, das HR [95%-KI] lag demnach bei 0,31 [0,21; 0,44]; p-Wert <0,0001. Auch unter Bezugnahme auf die 60-Monats-Überlebensrate der Studie ZUMA-1 von 43% und einer Überlebensrate von 12% in der Studie SCHOLAR-1 (in der Studie SCHOLAR-1 fand ab dem 24. Monat nur noch eine eingeschränkte Datenerhebung statt, was zu einer möglichen Überschätzung der Überlebensrate und somit zu einer Verzerrung zuungunsten von Axi-Cel führt) liegt ein erheblicher Vorteil im standardisierten Vergleich vor (HR: 0,35 mit 95%-KI: [0,24; 0,50]; p<0,0001). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben stellen eine bisher nie dagewesene dramatische Verbesserung der Prognose für die Patienten dar.

Auch die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf eine Therapie mit Axi-Cel ist statistisch signifikant um ein Vielfaches höher im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Studie SCHOLAR-1. So zeigten 83,2% der Patienten in der Studie ZUMA-1 ein Ansprechen auf die Therapie mit Axi-Cel, 58,4% der Patienten sogar ein CR. In der SCHOLAR-1 konnte hingegen nur für 33,9% der Patienten ein Ansprechen auf die jeweilige Therapie beobachtet werden, ein CR sogar nur für 15,2% der Patienten. Der Behandlungsunterschied ist anhand des Odds Ratio jeweils statistisch signifikant und beschreibt einen dramatischen Effekt zugunsten der Therapie mit Axi-Cel (Odds Ratio [95%-KI]: 5,39 [3,00; 9,77] bzw. 7,16 [3,85; 13,42], jeweils mit einem p-Wert <0,0001, d. h. dass die Chance für ein Ansprechen nach ORR bzw. CR unter der Behandlung mit Axi-Cel um das 5,39- bzw. 7,16-fache erhöht ist im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Studie SCHOLAR-1). Für die Patienten, die unter Axi-Cel in der Studie ZUMA-1 ein CR erreichten, spiegelt sich die enorme Wirksamkeit der Therapie auch in den Analysen zum Gesamtüberleben wider. So waren 24 Monate nach der Therapie mit Axi-Cel noch fast 80% (76,3%) der Patienten mit CR am Leben und unter Beobachtung [37]. In der Studie ZUMA-1 zeigt sich darüber hinaus, dass das Ansprechen über die Kohorten hinweg konsistent ist; 4 von 5 Patienten sprechen auf die Behandlung mit Axi-Cel an [37].

Bei einer solch großen Effektstärke hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere des Gesamtüberlebens, lässt sich auch auf Basis einarmiger Studien und eines historischen Vergleichs ein Zusatznutzen ableiten. „Wenn z. B. von einer Erkrankung bekannt ist, dass sie nach Diagnosestellung innerhalb kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode führt, und in Fallserien beschrieben wird, dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben, so wird ein solcher dramatischer Effekt ausreichend für die Ableitung eines Nutzens sein können.“ [48] Die vorliegende Therapiesituation ist mit der aus dem IQWiG-Methodenpapier geschilderten vergleichbar. Bei

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien führt die Erkrankung innerhalb kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode, während ein großer Teil der Patienten nach einer Therapie mit Axi-Cel langfristig überlebt. Die im historischen Vergleich beobachteten Effekte hinsichtlich der Mortalität und des Ansprechens sind auf dem Niveau von 1% statistisch signifikant, das Odds Ratio liegt im Bereich von 7 und höher, daher können die beobachteten Ergebnisse als dramatisch angesehen werden. Diese großen Effekte sind nicht mehr allein durch die Einwirkung von möglichen Störgrößen erklärbar.

Zu den charakteristischen Nebenwirkungen gehören insbesondere das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) sowie neurologische Ereignisse. Bei 10,9% der Patienten (11 Patienten) trat ein CRS-Ereignis mit einem Schweregrad von CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Alle Ereignisse traten innerhalb von zwei Wochen nach der Infusion von Axi-Cel auf. Mit Ausnahme von zwei UE von CTCAE-Grad 5, waren die UE reversibel. Bei 30,7% der Patienten (31 Patienten) trat ein neurologisches Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Alle neurologischen Ereignisse waren reversibel, mit Ausnahme einer anhaltenden Gedächtnisstörung von CTCAE-Grad 1. 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 beobachteten Nebenwirkungen sollten dabei immer im Kontext des Therapieeffekts, der eine potenzielle Heilung der Patienten umfasst, betrachtet werden.

Bei der Beurteilung des Sicherheitsprofils ist zu berücksichtigen, dass seit Beginn der Zulassungsstudie ZUMA-1 und den dargestellten Ergebnissen der Kohorte 1 und 2 wesentliche Fortschritte beim Management der unerwünschten Ereignisse erzielt wurden. Da die unerwünschten Ereignisse bei der Therapie mit Axi-Cel in der Regel in den ersten Tagen und Wochen nach Gabe auftreten, resultiert das hier beschriebene Sicherheitsprofil noch aus dem Management der unerwünschten Ereignisse entsprechend dem Studienprotokoll von vor über fünf Jahren. Seitdem wurden umfangreiche Maßnahmen zur Qualitätssicherung etabliert und zunehmend Erfahrung in den behandelnden Kliniken mit der Therapie mit Axi-Cel gesammelt.

Daten aus der Versorgungspraxis, die seit der Zulassung von Axi-Cel (EMA 2018, FDA 2017) im Rahmen der beiden PASS-Registerstudien (EBMT, CIBMTR), sowie in zahlreichen weiteren anwendungsbegleitenden Datenerhebungen und Beobachtungsstudien in großem Umfang erhoben werden, bestätigen die Sicherheit und Wirksamkeit von Axi-Cel. Die dargestellte Meta-Analyse auf Basis eines SLR mit Daten für über 1.700 Patienten sowie der aktuelle Statusbericht zum EBMT-Register mit 341 Patienten deuten zudem auf ein verbessertes Management der unerwünschten Ereignisse 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.

Enthalten in der Meta-Analyse auf Basis des SLR ist auch eine Studie 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 [49]. Die Publikation zur Studie von Bethge et al. (2022) berichtet die Ergebnisse für insgesamt 356 Patienten, die mit Axi-Cel (173 Patienten) oder Tisagenlecleucel (183 Patienten) an 21 deutschen Zentren zwischen November 2018 und April 2021 behandelt wurden. Für Axi-Cel bestätigte sich dabei das in 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 [49].

Die Daten aus der Versorgungspraxis bestätigen auch die Wirksamkeit von Axi-Cel. Zwar stellen die Ergebnisse der Studie ZUMA-1 mit einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren die aussagekräftigsten Daten für ein langfristiges Überleben der Patienten dar, die Ergebnisse für das mediane OS und der Anteil der Patienten mit einem vollständigen Ansprechen sind mit der Versorgungspraxis allerdings bereits vergleichbar. In der GLA/DRST-Registerstudie hatten 74% der Patienten ein objektives Ansprechen und 42% der Patienten ein vollständiges Ansprechen auf die Behandlung mit Axi-Cel. Axi-Cel ist in der deutschen Therapielandschaft angekommen und der Einsatz von CAR-T-Zellen nach mindestens zwei Vortherapien ist entsprechend der DGHO-Leitlinie in dieser Situation derzeitiger Standard. Mit Axi-Cel ist somit eine effektive und sichere Therapie verfügbar.

Zu einer besseren Kontrolle der unerwünschten Ereignisse und Verhinderung von schweren unerwünschten Ereignissen hat die prophylaktische Gabe von Kortikosteroiden und beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen der frühzeitige Einsatz von Kortikosteroiden und Tocilizumab zur Behandlung von neurologischen Ereignissen und CRS-Ereignissen geführt. Dies bestätigt sich auch in den Ergebnissen der beiden Kohorten 4 und 6 der Studie ZUMA-1, in denen ein entsprechend angepasstes Management der unerwünschten Ereignisse untersucht wurde. Demnach trat in Kohorte 6 (N=40) der Studie ZUMA-1 bei 32 Patienten (80%) ein CRS-Ereignis auf; alle Ereignisse waren dabei von CTCAE-Grad 1 oder CTCAE-Grad 2 und zum Zeitpunkt des Datenschnitts wieder abgeklungen. Ein neurologisches Ereignis trat bei 23 Patienten (58%) auf, darunter erlitten drei Patienten (8%) ein UE nach CTCAE-Grad 3 und zwei Patienten (5%) ein UE nach CTCAE-Grad 4. Auch die Ergebnisse der Kohorte 4 der Studie ZUMA-1 (N=41) deuten darauf hin, dass der frühzeitige Einsatz von Kortikosteroiden und/oder Tocilizumab das Auftreten von CRS und neurologischen Ereignissen von CTCAE-Grad ≥ 3 verhindern bzw. reduzieren kann.

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Axi-Cel für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien 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 4-113: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Beträchtlich
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 gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a (1) S. 11 SGB V und § 12 VerfO des G-BA als belegt [1, 2]. Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen zVT müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist laut G-BA nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2) [1]. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

Auch für die erneute Bewertung von Axi-Cel werden die Zulassungsstudie ZUMA-1 und die zulassungsrelevante gepoolte Analyse SCHOLAR-1 herangezogen, da diese nach wie vor die

bestverfügbare Evidenz darstellen. Weitere relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht identifiziert. Als unterstützende Evidenz werden Ergebnisse aus der Versorgungsrealität (RWD) dargestellt.

Da es sich bei der Studie ZUMA-1 um eine nicht direkt vergleichende Studie handelt, muss auf indirekte Vergleiche ausgewichen werden. Adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator können nicht durchgeführt werden, da derzeit ausschließlich einarmige Studien für das zu bewertende Arzneimittel im relevanten Anwendungsgebiet vorliegen. Daher wird im vorliegenden Nutzendossier ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich (historischer Vergleich) zwischen der Zulassungsstudie ZUMA-1 sowie der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1 gezogen. Auch im Rahmen der Zulassung wurde auf Basis des historischen Vergleichs mit der Studie SCHOLAR-1 das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Axi-Cel bewertet.

Auf einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit den Ergebnissen aus anderen weiteren Untersuchungen wird bei der Wiedereinreichung verzichtet. Ein solcher Vergleich führt aufgrund diverser Limitationen, wie beispielsweise der fehlenden Vergleichbarkeit von Studienpopulationen, nicht zu einer Erhöhung der Aussagesicherheit in der Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens. Zu dieser Einschätzung gelangte auch der G-BA in der ersten Nutzenbewertung von Axi-Cel. Der im Nutzendossier dargestellte nicht-adjustierte indirekte Vergleich mit 15 publizierten Studien war nach Ansicht der G-BA nicht geeignet, um einen „relevanten, weitergehenden Erkenntnisgewinn im Gegensatz zu dem als hinreichend valide beurteilten indirekten Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie“ zu liefern [3].

Für die erneute Nutzenbewertung wurde auch die Durchführung eines historischen Vergleichs gegenüber Tisagenlecleucel geprüft. In Bezug auf einen indirekten Vergleich zur Studie JULIET, welche die pivotale Zulassungsstudie für Tisagenlecleucel darstellt, kann nicht von einer hinreichenden Vergleichbarkeit ausgegangen werden. Zu diesem Ergebnis kam auch der G-BA im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel [50]. 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“ [50].

Entsprechend den Befristungsaufgaben für die vorliegende Wiedereinreichung *„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 [...]“* [3]. Daher werden in Abschnitt 4.3.2.4 auch die Ergebnisse eines SLR und einer darauf basierenden Meta-Analyse zu Daten aus der Versorgungspraxis (RWD-Analyse) und der europäischen PASS-

Registerstudie (EBMT-Register) dargestellt, sowie die Ergebnisse zum Sicherheitsmanagement aus weiteren Kohorten der Studie ZUMA-1 eingeordnet.

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). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 16. Dezember 2021, in Kraft getreten am 23. März 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf. [Zugriff am: 30.03.2022]
2. 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/sgeb_5/_35a.html. [Zugriff am: 11.04.2022]
3. 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: 11.04.2022]

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-204. 2019.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012.
9. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Wirkstoff Ribociclib. 2018.
11. 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: 11.04.2022]
12. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1244.
13. National Cancer Institute (NCI). Feelings and Cancer. 2021. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings>. [Zugriff am: 11.04.2022]
14. 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.
15. National Cancer Institute (NCI). When Cancer Returns. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/when-cancer-returns.pdf>. [Zugriff am: 13.04.2022]
16. 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: 11.04.2022]
17. National Cancer Institute (NCI). When Cancer Returns. 2014.
18. Wozniak K, Izycki D. Cancer: a family at risk. *Prz Menopauzalny.* 2014;13(4):253-61.
19. 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.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. ClinicalTrials.gov. NCT02348216 - Titel: Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. 2021. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348216>. [Zugriff am: 04.04.2022]
28. 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). 2020. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86. [Zugriff am: 04.04.2022]
29. 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. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005007-86-DE>. [Zugriff am: 04.04.2022]
30. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT02348216 - Titel: Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348216>. [Zugriff am: 04.04.2022]
31. 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: 11.04.2022]
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel; AWG A: rezidiviertes oder refraktäres diffus

- großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL); AWG B: 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: 11.04.2022]
33. 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: 11.04.2022]
 34. 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: 11.04.2022]
 35. 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.
 36. Kite Pharma. Zusatzanalysen für die frühe Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1, SCHOLAR-1, indirekter Vergleich). 2022.
 37. 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.
 38. Kite Pharma. SCHOLAR-1 Technical Report: Outcomes in Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: Results from the International SCHOLAR-1 Study. 2017.
 39. Kite Pharma. Outcomes in Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: Results from the International SCHOLAR-1 Study: Technical Report Addendum. 2018.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. Kite Pharma. SCHOLAR-1 Statistical Analysis Plan: Outcomes in Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: Results from the International SCHOLAR-1 Study. 2016.

45. RainCity Analytics. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies for large B-cell lymphoma in the real-world setting: A systematic literature review and meta-analysis -Technical Report. 2021.
46. 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.
47. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Kite - KT-EU-471-0117 - Status Report EBMT-Register. 2022.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 11.04.2022]
49. 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.
50. 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: 11.04.2022]

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	23.02.2022	
Zeitsegment	1947 bis 22.02.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp axicabtagene ciloleucel/ or (kte c19 or ktec19 or yescarta or axicabtagene ciloleucel).mp.	1.446
2	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2.050.044
3	1 and 2	59

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	23.02.2022	
Zeitsegment	1946 bis 22.02.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(kte c19 or ktec19 or yescarta or axicabtagene ciloleucel).mp.	335
2	randomized controlled trial.pt. or (randomized or placebo).mp.	1.012.341
3	1 and 2	3

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.09.2019	
Zeitsegment	1991 bis Januar 2022	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(kte c19 or ktec19 or yescarta or axicabtagene ciloleucel).mp.	40

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	22.02.2022	
Zeitsegment	1947 bis 22.02.2022	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp axicabtagene ciloleucel/ or (kte c19 or ktecl9 or yescarta or axicabtagene ciloleucel).mp.	1.446

Datenbankname	Ovid MEDLINE and Epub® Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2022	
Zeitsegment	1946 bis 22.02.2022	
Suchfilter	Keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(kte c19 or ktecl9 or yescarta or axicabtagene ciloleucel).mp.	335

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	25.02.2022	
Zeitsegment	2005 bis 23.02.2022	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(kte c19 or ktecl9 or yescarta or axicabtagene ciloleucel).mp.	41

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), 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	23.02.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	"kte c19" OR ktec19 OR yescarta OR axicabtagene ciloleucel [Intervention]
Treffer	23

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.02.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	kte-c19 OR "kte c19" OR ktec19 OR yescarta OR (axicabtagene ciloleucel)
Treffer	8

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	23.02.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	kte-c19 OR kte c19 OR ktec19 OR yescarta OR axicabtagene ciloleucel
Treffer	56 Einträge aus 29 Studien

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 4-6) 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

#	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
1.	Abbasi A., Peeke S., Shah N., Mustafa J., Khatun F., Lombardo A., Abreu M., Elkind R., Fehn K., De Castro A., Wang Y., Derman O., Nelson R., Uehlinger J., Gritsman K., Sica R.A., Kornblum N., Mantzaris I., Shastri A., Janakiram M., Goldfinger M., Verma A., Braunschweig I., Bachier-Rodriguez L., (et al.), 2020, Axicabtagene ciloleucel CD19 CAR-T cell therapy results in high rates of systemic and neurologic remissions in ten patients with refractory large B cell lymphoma including two with HIV and viral hepatitis., Journal of Hematology and Oncology. , 13(1) (no pagination)	A5 anderer Studientyp
2.	Anonymous, (et al.), 2017, DLBCL Responds Well to Anti-CD19 CAR Therapy., Cancer discovery. , 7(3) (pp 241-242)	A7 anderer Publikationstyp

#	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
3.	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
4.	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
5.	Casadei B., Argnani L., Guadagnuolo S., Pellegrini C., Stefoni V., Broccoli A., Nanni L., Morigi A., Lolli G., Guarino M., Spinardi L., Pierucci E., Fanti S., Bartoletti M., Dicaldo M., Sabbatini E., Bonifazi F., Zinzani P.L., (et al.), 2021, Real world evidence of car t-cell therapies for the treatment of relapsed/refractory b-cell non-hodgkin lymphoma: A monocentric experience., Cancers. , 13(19) (no pagination)	A5 anderer Studientyp
6.	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., Hagemester 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
7.	Faramand R., Jain M., Staedtke V., Kotani H., Bai R., Reid K., Lee S.B., Spittler K., Wang X., Cao B., Pinilla J., Lazaryan A., Khimani F., Shah B., Chavez J.C., Nishihori T., Mishra A., Mullinax J., Gonzalez R., Hussaini M., Dam M., Brandjes B.D., Bachmeier C.A., Anasetti C., Locke F.L., Davila M.L., (et al.), 2020, Tumor Microenvironment Composition and Severe Cytokine Release Syndrome (CRS) Influence Toxicity in Patients with Large B-Cell Lymphoma Treated with Axicabtagene Ciloleucel., Clinical Cancer Research. , 26(18) (pp 4823-4831)	A5 anderer Studientyp
8.	Frank M.J., Hossain N.M., Bukhari A., Dean E., Spiegel J.Y., Claire G.K., Kirsch I., Jacob A.P., Mullins C.D., Lee L.W., Kong K.A., Craig J., Mackall C.L., Rapoport A.P., Jain M.D., Dahiya S., Locke F.L., Miklos D.B., (et al.), 2021, Monitoring of Circulating Tumor DNA Improves Early Relapse Detection After Axicabtagene Ciloleucel Infusion in Large B-Cell Lymphoma: Results of a Prospective Multi-Institutional Trial., Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. , 39(27) (pp 3034-3043)	A5 anderer Studientyp

#	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
9.	Ghesquieres H., Salles G., (et al.), 2020, Early off-study experience of chimeric antigen receptor t cells in aggressive lymphoma: Closer to a real-world setting., <i>Journal of Clinical Oncology.</i> , 38(27) (pp 3085-3087)	A7 anderer Publikationstyp
10.	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., <i>Cancer Medicine.</i> , 10(6) (pp 1936-1943)	A5 anderer Studientyp
11.	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., <i>Journal of Clinical Oncology.</i> , 38(27) (pp 3095-3106)	A5 anderer Studientyp
12.	Jain M.D., Zhao H., Wang X., Atkins R., Menges M., Reid K., Spitler 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., <i>Blood.</i> , 137(19) (pp 2621-2633)	A5 anderer Studientyp
13.	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., <i>International Journal of Clinical Oncology.</i> , 27(1) (pp 213-223)	A1 andere Population
14.	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., Ayrignac 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 dlbcl patients to cd19-targeted car t-cell therapy., <i>Cancers.</i> , 13(17) (no pagination)	A5 anderer Studientyp

#	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
15.	Lutfi F., Holtzman N.G., Kansagra A.J., Mustafa Ali M., Bukhari A., Yan J., Samanta S., Gottlieb D., Kim D.W., Matsumoto L.R., Gahres N., Ruehle K., Lee S.T., Law J.Y., Kocoglu M.H., Atanackovic D., Yared J.A., Hardy N.M., Molitoris J., Mohindra P., Rapoport A.P., Dahiya S., (et al.), 2021, The impact of bridging therapy prior to CD19-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with large B-cell lymphoma., <i>British Journal of Haematology.</i> , 195(3) (pp 405-412)	A5 anderer Studientyp
16.	Messori A., Chiumente M., Mengato D., (et al.), 2020, Axicabtagene ciloleucel in non-Hodgkin lymphoma: the restricted mean survival time as a tool for estimating progression-free life expectancy better than the median., <i>Therapeutic Advances in Medical Oncology.</i> , 12 (no pagination)	A4 andere Endpunkte
17.	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
18.	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
19.	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
20.	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 ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma in an elderly intercity population., <i>Bone Marrow Transplantation.</i> , 56(7) (pp 1761-1763)	A5 anderer Studientyp

#	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
21.	Shouval R., Alarcon Tomas A., Fein J.A., Flynn J.R., Markovits E., Mayer S., Olaide Afuye A., Alperovich A., Anagnostou T., Besser M.J., Batlevi C.L., Dahi P.B., Devlin S.M., Fingrut W.B., Giralt S.A., Lin R.J., Markel G., Salles G., Sauter C.S., Scordo M., Shah G.L., Shah N., Scherz-Shouval R., van den Brink M., Perales M.-A., Palomba M.L., (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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology. , 40(4) (pp 369-381)	A5 anderer Studientyp
22.	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
23.	Topp M.S., van Meerten T., Houot R., Minnema M.C., Bouabdallah K., Lugtenburg P.J., Thieblemont C., Wermke M., Song K.W., Avivi I., Kuruvilla J., Duhren U., Zheng Y., Vardhanabhuti S., Dong J., Bot A., Rossi J.M., Plaks V., Sherman M., Kim J.J., Kerber A., Kersten M.J., (et al.), 2021, Earlier corticosteroid use for adverse event management in patients receiving axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma., British Journal of Haematology. , 195(3) (pp 388-398)	A2 andere Intervention
24.	Vercellino L., Di Blasi R., Kanoun S., Tessoulin B., Rossi C., D'Aveni-Piney M., Oberic L., Bodet-Milin C., Bories P., Olivier P., Lafon I., Berriolo-Riedinger A., Galli E., Bernard S., Rubio M.-T., Bossard C., Meignin V., Merlet P., Feugier P., Le Gouill S., Ysebaert L., Casasnovas O., Meignan M., Chevret S., Thieblemont C., (et al.), 2020, Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma., Blood Advances. , 4(22) (pp 5607-5615)	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			
(1)	NCT02348216	Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adult Participants With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348216	A5 Anderer Studientyp
(2)	NCT02601313	Study to Evaluate the Efficacy of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601313	A1 Andere Patientenpopulation
(3)	NCT02926833	Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Adults With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://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. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03105336	A1 Andere Patientenpopulation
(5)	NCT03153462	Axicabtagene Ciloleucl Expanded Access Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153462	A5 Anderer Studientyp
(6)	NCT03391466	Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391466	A1 Andere Patientenpopulation
(7)	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626	A5 Anderer Studientyp
(8)	NCT03704298	Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl in Combination With Utomilumab in Adults With Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704298	A2 Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(9)	NCT03761056	Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel as First-Line Therapy in Participants With High-Risk Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761056	A1 Andere Patientenpopulation
(10)	NCT03954106	A Safety and Efficacy Study of Defibrotide in the Prevention of Chimeric Antigen Receptor-T-cell-associated Neurotoxicity. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954106	A2 Andere Intervention
(11)	NCT04002401	Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Rituximab in Participants With Refractory Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002401	A2 Andere Intervention
(12)	NCT04150913	A Phase 2 Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150913	A2 Andere Intervention
(13)	NCT04205838	Anakinra in Preventing Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome in Patients With Recurrent or Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205838	A2 Andere Intervention
(14)	NCT04257578	Acalabrutinib and Anti-CD19 CAR T-cell Therapy for the Treatment of B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257578	A2 Andere Intervention
(15)	NCT04314843	Study of Lenzilumab and Axicabtagene Ciloleucel in Participants With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04314843	A2 Andere Intervention
(16)	NCT04319237	Axicabtagene Ciloleucel: Neurocognitive and Patient-Reported Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04319237	A5 Anderer Studientyp
(17)	NCT04432506	Anakinra for the Reduction of CAR-T Toxicity in Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432506	A2 Andere Intervention
(18)	NCT04514029	Neurotoxicity Prophylaxis With Intrathecal Dexamethasone and Simvastatin Post Axi-Cel. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514029	A2 Andere Intervention
(19)	NCT04531046	Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B Lymphoma Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04531046	A5 Anderer Studientyp
(20)	NCT04608487	Axi-cel in CNS Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04608487	A5 Anderer Studientyp
(21)	NCT05041309	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041309	A5 Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(22)	NCT05077527	Immune Cell Therapy (CAR-T) for the Treatment of Patients With HIV and B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05077527	A5 Anderer Studientyp
(23)	NCT05108805	Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy With YESCARTA in the Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05108805	A5 Anderer Studientyp
EU-CTR			
(24)	2015-005007-86	A Phase ½ Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86	
(25)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27	A1 Andere Patientenpopulation
(26)	2015-005009-35	A Phase ½ 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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35	A1 Andere Patientenpopulation
(27)	2015-005010-30	A Phase ½ 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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30	A1 Andere Patientenpopulation
(28)	2017-001912-13	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13	A1 Andere Patientenpopulation
(29)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002261-22	A1 Andere Patientenpopulation
(30)	2018-001923-38	Phase ½ Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38	A1 Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(31)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002291-13	A1 Andere Patientenpopulation
ICTRP			
(32)	EUCTR2015-005007-86-DE	A Study Evaluating the Safety and Effectiveness of KTE C19 in Subjects with Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) resistant to other treatments. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005007-86-DE	A5 Anderer Studientyp
(33)	EUCTR2017-002261-22-DE	A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-DE	A1 Andere Patientenpopulation
(34)	EUCTR2017-002261-22-ES	A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-ES	A1 Andere Patientenpopulation
(35)	EUCTR2017-002261-22-GB	A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-GB	A1 Andere Patientenpopulation
(36)	EUCTR2017-002261-22-NL	A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-NL	A1 Andere Patientenpopulation
(37)	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: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183914	A5 Anderer Studientyp
(38)	NCT02348216	Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348216	A5 Anderer Studientyp
(39)	NCT02614066	A Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-3). ICTRP. 2021.	A2 Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614066	
(40)	NCT02625480	Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Pediatric and Adolescent Participants With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625480	A2 Andere Intervention
(41)	NCT02926833	Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Adults With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926833	A2 Andere Intervention
(42)	NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03105336	A2 Andere Intervention
(43)	NCT03153462	Axicabtagene Ciloleucel Expanded Access Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153462	A5 Anderer Studientyp
(44)	NCT03391466	Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391466	A1 Andere Patientenpopulation
(45)	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642626	A5 Anderer Studientyp
(46)	NCT03704298	Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Utomilumab in Adults With Refractory Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704298	A1 Andere Patientenpopulation
(47)	NCT03761056	Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel as First-Line Therapy in Participants With High-Risk Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761056	A1 Andere Patientenpopulation
(48)	NCT03954106	A Safety and Efficacy Study of Defibrotide in the Prevention of Chimeric Antigen Receptor-T-cell-associated Neurotoxicity. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03954106	A2 Andere Intervention
(49)	NCT04002401	Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Rituximab in Participants With Refractory Large B-Cell	A2 Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04002401	
(50)	NCT04150913	A Phase 2 Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150913	A2 Andere Intervention
(51)	NCT04205838	Anakinra in Preventing Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome in Patients With Recurrent or Refractory Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04205838	A2 Andere Intervention
(52)	NCT04257578	Acalabrutinib and Anti-CD19 CAR T-cell Therapy for the Treatment of B-cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257578	A2 Andere Intervention
(53)	NCT04314843	Study of Lenzilumab and Axicabtagene Ciloleucel in Participants With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04314843	A2 Andere Intervention
(54)	NCT04359784	Anakinra for the Prevention of Cytokine Release Syndrome and Neurotoxicity in Patients With B-Cell Lymphoma Receiving CD19-Targeted CAR-T Cell Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04359784	A2 Andere Intervention
(55)	NCT04432506	Anakinra for the Reduction of CAR-T Toxicity in Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432506	A2 Andere Intervention
(56)	NCT04514029	Neurotoxicity Prophylaxis With Intrathecal Dexamethasone and Simvastatin Post Axi-Cel. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514029	A2 Andere Intervention
(57)	NCT04531046	Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B Lymphoma Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04531046	A5 Anderer Studientyp
(58)	NCT04608487	Axi-cel in CNS Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04608487	A5 Anderer Studientyp
(59)	NCT04880434	Study to Evaluate the Efficacy of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (Cohort 3). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter:	A2 Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04880434	
(60)	NCT05041309	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041309	A5 Anderer Studientyp

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			
(1)	NCT02601313	Study to Evaluate the Efficacy of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601313	A1 Andere Patientenpopulation
(2)	NCT02926833	Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Adults With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926833	A2 Andere Intervention
(3)	NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03105336	A1 Andere Patientenpopulation
(4)	NCT03153462	Axicabtagene Ciloleucel Expanded Access Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153462	A5 Anderer Studientyp
(5)	NCT03391466	Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391466	A1 Andere Patientenpopulation
(6)	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022].	A5 Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626	
(7)	NCT03704298	Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Utomilumab in Adults With Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704298	A2 Andere Intervention
(8)	NCT03761056	Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel as First-Line Therapy in Participants With High-Risk Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761056	A1 Andere Patientenpopulation
(9)	NCT03954106	A Safety and Efficacy Study of Defibrotide in the Prevention of Chimeric Antigen Receptor-T-cell-associated Neurotoxicity. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954106	A2 Andere Intervention
(10)	NCT04002401	Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Rituximab in Participants With Refractory Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002401	A2 Andere Intervention
(11)	NCT04150913	A Phase 2 Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150913	A2 Andere Intervention
(12)	NCT04205838	Anakinra in Preventing Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome in Patients With Recurrent or Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205838	A2 Andere Intervention
(13)	NCT04257578	Acalabrutinib and Anti-CD19 CAR T-cell Therapy for the Treatment of B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257578	A2 Andere Intervention
(14)	NCT04314843	Study of Lenzilumab and Axicabtagene Ciloleucel in Participants With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04314843	A2 Andere Intervention
(15)	NCT04319237	Axicabtagene Ciloleucel: Neurocognitive and Patient-Reported Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04319237	A5 Anderer Studientyp
(16)	NCT04432506	Anakinra for the Reduction of CAR-T Toxicity in Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432506	A2 Andere Intervention
(17)	NCT04514029	Neurotoxicity Prophylaxis With Intrathecal Dexamethasone and Simvastatin Post Axi-Cel. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514029	A2 Andere Intervention
(18)	NCT04531046	Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B Lymphoma Ineligible to	A1 Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Autologous Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04531046	
(19)	NCT04608487	Axi-cel in CNS Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04608487	A7 Anderer Publikationstyp
(20)	NCT05041309	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041309	A7 Anderer Publikationstyp
(21)	NCT05077527	Immune Cell Therapy (CAR-T) for the Treatment of Patients With HIV and B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05077527	A1 Andere Patientenpopulation
(22)	NCT05108805	Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy With YESCARTA in the Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05108805	A4 Andere Endpunkte
EU-CTR			
(23)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27	A1 Andere Patientenpopulation
(24)	2015-005009-35	A Phase ½ 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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35	A1 Andere Patientenpopulation
(25)	2015-005010-30	A Phase ½ 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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30	A1 Andere Patientenpopulation
(26)	2017-001912-13	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucl in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13	A1 Andere Patientenpopulation
(27)	2017-002261-22	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). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002261-22	A1 Andere Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(28)	2018-001923-38	Phase ½ Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38	A1 Andere Patientenpopulation
(29)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002291-13	A1 Andere Patientenpopulation
ICTRP			
(30)	EUCTR2017-002261-22-DE	A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-DE	A1 Andere Patientenpopulation
(31)	EUCTR2017-002261-22-ES	A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-ES	A1 Andere Patientenpopulation
(32)	EUCTR2017-002261-22-GB	A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-GB	A1 Andere Patientenpopulation
(33)	EUCTR2017-002261-22-NL	A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-NL	A1 Andere Patientenpopulation
(34)	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: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183914	A1 Andere Patientenpopulation
(35)	NCT02614066	A Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-3). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614066	A2 Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(36)	NCT02625480	Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Pediatric and Adolescent Participants With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625480	A2 Andere Intervention
(37)	NCT02926833	Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Adults With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926833	A2 Andere Intervention
(38)	NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03105336	A1 Andere Patientenpopulation
(39)	NCT03153462	Axicabtagene Ciloleucel Expanded Access Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153462	A5 Anderer Studientyp
(40)	NCT03391466	Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391466	A1 Andere Patientenpopulation
(41)	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642626	A5 Anderer Studientyp
(42)	NCT03704298	Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Utomilumab in Adults With Refractory Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704298	A2 Andere Intervention
(43)	NCT03761056	Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel as First-Line Therapy in Participants With High-Risk Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761056	A1 Andere Patientenpopulation
(44)	NCT03954106	A Safety and Efficacy Study of Defibrotide in the Prevention of Chimeric Antigen Receptor-T-cell-associated Neurotoxicity. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03954106	A2 Andere Intervention
(45)	NCT04002401	Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Rituximab in Participants With Refractory Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter:	A2 Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04002401	
(46)	NCT04150913	A Phase 2 Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150913	A2 Andere Intervention
(47)	NCT04205838	Anakinra in Preventing Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome in Patients With Recurrent or Refractory Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04205838	A2 Andere Intervention
(48)	NCT04257578	Acalabrutinib and Anti-CD19 CAR T-cell Therapy for the Treatment of B-cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257578	A2 Andere Intervention
(49)	NCT04314843	Study of Lenzilumab and Axicabtagene Ciloleucel in Participants With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04314843	A2 Andere Intervention
(50)	NCT04359784	Anakinra for the Prevention of Cytokine Release Syndrome and Neurotoxicity in Patients With B-Cell Lymphoma Receiving CD19-Targeted CAR-T Cell Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04359784	A2 Andere Intervention
(51)	NCT04432506	Anakinra for the Reduction of CAR-T Toxicity in Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432506	A2 Andere Intervention
(52)	NCT04514029	Neurotoxicity Prophylaxis With Intrathecal Dexamethasone and Simvastatin Post Axi-Cel. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514029	A2 Andere Intervention
(53)	NCT04531046	Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B Lymphoma Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04531046	A1 Andere Patientenpopulation
(54)	NCT04608487	Axi-cel in CNS Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04608487	A7 Anderer Publikationstyp
(55)	NCT04880434	Study to Evaluate the Efficacy of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (Cohort 3). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04880434	A2 Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(56)	NCT05041309	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.02.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041309	A7 Anderer Publikationstyp

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 4-114 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 4-114 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere 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.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-115 (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 Erstlinien-Therapie; 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 Erstlinien-Therapie ▪ Stabile Erkrankung (Stable Disease, SD) als bestes Ansprechen nach mindestens 4 Zyklen der Erstlinien-Therapie (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)

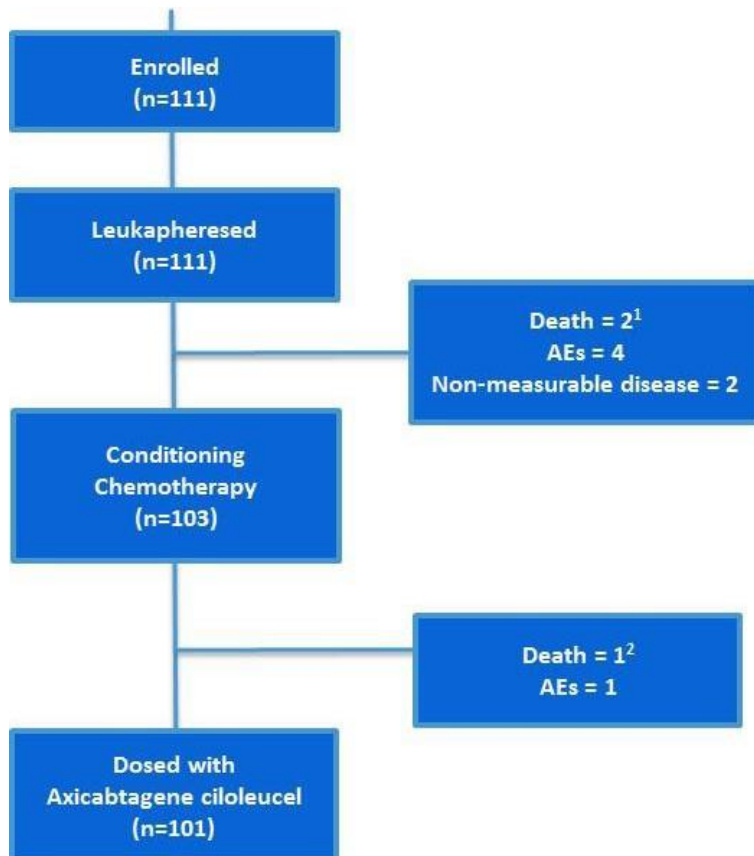
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kein Ansprechen oder Rezidiv nach der letzten Therapielinie einer Salvage-Therapie • Patienten mussten eine Vortherapie erhalten haben, einschließlich einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper sowie einer Chemotherapie mit 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 in Frage 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 mit Hilfe 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)	<p>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 geplant, dass die Verbesserung der ORR durch einen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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 Aspekte, 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 Prüferärzte 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 Data Safety Monitoring Board (DSMB) eine Änderung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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-Ausgabenfunktionen 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, aber nicht Axi-Cel erhalten (1 Patient ist verstorben,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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 85</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 85: Flow-Chart der Patienten in der Studie ZUMA-1

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die gepoolte Analyse SCHOLAR-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
3	Zielsetzung	<p>Ziele der Analyse waren die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschätzung der Ansprechrate auf die nächste Chemotherapie-Linie bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma, DLBCL), primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma, PMBCL) und transformiertem follikulärem Lymphom (TFL) • Vergleich der geschätzten Ansprechrate aus SCHOLAR-1 mit der in der Primäranalyse von ZUMA-1 beobachteten Ansprechrate • Abschätzung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem DLBCL, PMBCL und TFL • Vergleich des OS zwischen den Patienten aus SCHOLAR-1 und dem Ergebnis der Primäranalyse von ZUMA-1
Methoden		
4	Studiendesign	Bei SCHOLAR-1 handelt es sich um eine retrospektive, gepoolte Analyse auf Patientenebene zur Untersuchung der Ansprechraten und des OS bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem DLBCL, PMBCL und TFL.
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Die retrospektive Analyse umfasste Patienten aus vier verschiedenen Studien bzw. Institutionen: MD Anderson Cancer Center (MDACC), Mayo Clinic and University of Iowa (MC/IA) Specialized Program of Research Excellence (SPORE), der randomisierten Phase III-Studie LY.12 der National Cancer Institute of Canada (NCIC) Cancer Trials Group (CTG) sowie der Phase III-Studie CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) der French Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC).
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)	Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, wenn sie als refraktär/rezidiert galten und für ihre refraktäre/rezidierte Erkrankung die nächste Linie einer systemischen Therapie begonnen hatten. Eine refraktäre/rezidierte Erkrankung lag dann vor, wenn eine der folgenden Definitionen erfüllt war: progrediente Erkrankung (Progressive Disease, PD) als bestes Ansprechen auf jegliche Chemotherapie-Linie, stabile Erkrankung (Stable Disease, SD) als bestes Ansprechen auf ≥ 4 Zyklen der Erstlinien-Therapie oder auf 2 Zyklen einer späteren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	<p>Therapielinie oder Rezidiv innerhalb von ≤ 12 Monaten nach autologer Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT). Patienten mussten zuvor mindestens eine Behandlung mit einem Anti-CD20-Antikörper (Ausnahme: CD20-negative Erkrankung) und eine Anthrazyklin-haltige Therapie erhalten haben. Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems sowie einer Diagnose vor dem Jahr 2000 wurden ausgeschlossen.</p> <p>Kollaborierende Institutionen abstrahierten Daten basierend auf dem Vorschlag des SCHOLAR-1-Forschungsprojekts und lieferten diese an Kite Pharma. Kite Pharma überprüfte die Abstraktionsergebnisse und identifizierte die Patienten, die nachgewiesenermaßen alle Kriterien der verwendeten refraktären Definition erfüllten.</p> <p>Nach der Abstraktion wurden die Patienten in refraktäre Subgruppen eingeteilt. Diese Unterteilung basierte auf der ersten Feststellung der Refraktärität im Behandlungsverlauf. Diese refraktären Subgruppen waren primär refraktär, refraktär gegenüber der Zweit- oder Spätlinien-Therapie oder Rückfall ≤ 12 Monate nach ASCT.</p>
6b	<p>Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)</p> <p>Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)</p>	Nicht zutreffend
7	Variablen	<p>Die erhobenen Endpunkte umfassen die Ansprechrates, die vollständige Ansprechrates (Complete Response Rate, CRR) sowie das OS.</p> <p>Die Bewertung erfolgte durch den Prüfarzt gemäß den International Working Group (IWG) 1999-Kriterien [12].</p>
8	Datenquellen/Messmethoden	Alle Daten wurden retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben.
9	Bias	Nicht zutreffend
10	Studiengröße	636 Patienten
11	Quantitative Variablen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	<p>OS</p> <p>Das OS wird aus den auf Patientenebene gepoolten Daten des Survival-Analysis-Sets mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Es werden Kaplan-Meier-Kurven, die mittlere Überlebenszeit (95%-Konfidenzintervall) und die Überlebensraten nach 1 sowie 2 Jahren erhoben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ansprechrate</p> <p>Vor der Abschätzung der Ansprechrate (Response Rate, RR) sind die Daten des RR-Evaluable-Analysis-Sets hinsichtlich ihrer Konsistenz zwischen den Institutionen mit Hilfe einer Higgins-Q-Statistik zu überprüfen. Dieser Test wird auf einem Signifikanzniveau von 0,10 durchgeführt. Wenn keine signifikante Heterogenität identifiziert wird, werden die Daten auf Patientenebene gepoolt und die RR aus den gepoolten Daten mit Hilfe eines Random-Effect-Modells geschätzt (unter Verwendung von „Institution“ als Zufallseffekt).</p> <p>Die mit Hilfe von SCHOLAR-1 ermittelte RR ist ebenfalls im Vergleich zu den mittels Literaturrecherche identifizierten RR zu bewerten. Die Heterogenität zwischen den RR der in SCHOLAR-1 eingeschlossenen Institutionen und den individuellen Quellen der Literaturrecherche ist mittels Higgins-Q-Statistik auf dem Signifikanzniveau von 0,10 zu überprüfen. Wenn keine signifikante Heterogenität identifiziert wird, wird eine Meta-Analyse zur Kombination der aus SCHOLAR-1 geschätzten RR mit derjenigen aus der Literaturrecherche durchgeführt. Die RR ist mit Hilfe eines DerSimonian & Laird-Random-Effect-Modells unter Berücksichtigung der Studie oder der Institution als Zufallseffekt abzuschätzen.</p>
12b	Subgruppen und Interaktionen	<p>Folgende Subgruppen wurden festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich; weiblich) • Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) (0-1; 2-4) • Internationaler Prognostischer Index (IPI) Risikokategorie (niedriges Risiko [0-1]; niedrig-intermediäres Risiko [2]; hoch-intermediäres Risiko [≥ 3]) • Erkrankungsstadium (I-II; III-IV) • Lymphom-Entität (DLBCL; TFL/PMBCL) • Region (Nordamerika; Europa) <ul style="list-style-type: none"> • Datenquelle (klinische Studie; retrospektive Datenbank) • Jahr der Diagnose (2000-2005; >2005) • Therapierefraktarität gemäß der ersten Einstufung als therapierefraktär (primär refraktär; refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien; Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT) • Therapierefraktarität gemäß der letzten Einstufung als therapierefraktär (primär refraktär; refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien; Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Primär refraktär (ja; nein) • Refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien (ja; nein) • Ansprechen auf die Behandlung der refraktären Erkrankung • Inzidenz von autologer oder allogener Stammzelltransplantation zu jeder Zeit nach Feststellung der Therapierefraktärität (ja; nein)
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Keine Angaben
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“)) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Für die standardisierten Schätzer und die Vergleiche des Ansprechens, des vollständigen Ansprechens sowie des Gesamtüberlebens wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um den Einfluss des ECOG-PS auf die standardisierten Analyseergebnisse zu ermitteln.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	Insgesamt wurden 636 Patienten in der Studie SCHOLAR-1 eingeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> • CORAL: 170 Patienten • LY12: 219 Patienten • MAYO: 82 Patienten • MDACC: 165 Patienten
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Nicht zutreffend
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	S. Abbildung 86
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend
a: nach STROBE 2007 ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); CTG: Cancer Trials Group; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Oncology Group Performance Status; IPI: Internationaler Prognostischer Index; IWG: International Working Group; LYSARC: French Lymphoma Academic Research Organization; MC/IA: Mayo Clinic and University of Iowa; MDACC: MD Anderson Cancer Centers; NCIC: National Cancer Institute of Canada; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); RR: Ansprechrate (Response Rate); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); SPORE: Specialized Program of Research Excellence; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom		

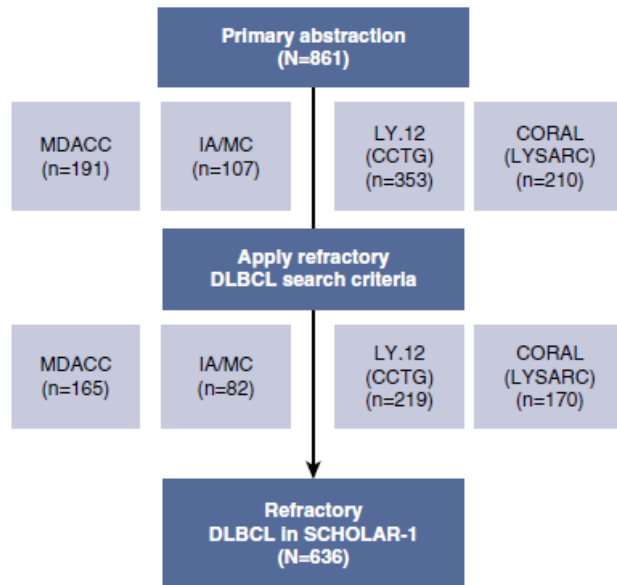


Abbildung 86: Flow-Chart der Patienten in der Studie SCHOLAR-1

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.

Da für diese Nutzenbewertung lediglich eine einarmige, unkontrollierte Studie (ZUMA-1) identifiziert wurde, wird auf eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte verzichtet. Bei nicht-randomisierten Studien wird per se von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

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 nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben 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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

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: endpunktübergreifend; 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:
