

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 B

Erwachsene Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.05.2023

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis..... | 4 |
| Abbildungsverzeichnis..... | 12 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 22 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen..... | 28 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 29 |
| 4.2 Methodik..... | 43 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 43 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 45 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 49 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 49 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 49 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 51 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 52 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien..... | 53 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 54 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 56 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 56 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 57 |
| 4.2.5.2.1 Vorbemerkung zur Beschreibung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 57 |
| 4.2.5.2.2 Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte..... | 58 |
| 4.2.5.2.2.1 Patientencharakteristika innerhalb der Studie TRANSFORM..... | 58 |
| 4.2.5.2.2.2 Patientencharakteristika innerhalb der Studie ZUMA-7..... | 60 |
| 4.2.5.2.2.3 Patientenrelevante Endpunkte in den Studien TRANSFORM und ZUMA-7..... | 61 |
| 4.2.5.2.2.4 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte..... | 64 |
| 4.2.5.2.2.5 Analysepopulationen / Statistische Methoden / Ergänzende Analysen..... | 82 |
| 4.2.5.2.3 Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD..... | 87 |
| 4.2.5.2.3.1 Patientencharakteristika innerhalb der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD..... | 87 |
| 4.2.5.2.3.2 Patientenrelevante Endpunkte in den Studien PILOT und TRANSCEND WORLD..... | 88 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 94 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 95 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 96 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 98 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 107 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 107 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 107 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| 4.3.1.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 107 |
| 4.3.1.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 109 |
| 4.3.1.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 112 |
| 4.3.1.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 112 |
| 4.3.1.1.5 | Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 113 |
| 4.3.1.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 114 |
| 4.3.1.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen..... | 114 |
| 4.3.1.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 129 |
| 4.3.1.3 | Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 130 |
| 4.3.1.3.1 | Endpunkte – RCT..... | 132 |
| 4.3.1.3.1.1 | Mortalität..... | 135 |
| 4.3.1.3.1.2 | Morbidität..... | 143 |
| 4.3.1.3.1.3 | Lebensqualität..... | 206 |
| 4.3.1.3.1.4 | Verträglichkeit..... | 244 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 307 |
| 4.3.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT..... | 350 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 351 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien..... | 351 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche..... | 351 |
| 4.3.2.1.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 351 |
| 4.3.2.1.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 353 |
| 4.3.2.1.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 355 |
| 4.3.2.1.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 356 |
| 4.3.2.1.1.5 | Resultierender Studienpool: RCT mit Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel..... | 357 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 358 |
| 4.3.2.1.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen..... | 359 |
| 4.3.2.1.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 370 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen..... | 371 |
| 4.3.2.1.3.1 | Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT..... | 372 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT..... | 411 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.. | 411 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 413 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 413 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 413 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 414 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.... | 414 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 416 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 416 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 416 |

| | | |
|--|---|------------|
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 416 |
| 4.3.2.3.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 417 |
| 4.3.2.3.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche | 418 |
| 4.3.2.3.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken | 418 |
| 4.3.2.3.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 419 |
| 4.3.2.3.1.5 | Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 419 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 420 |
| 4.3.2.3.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen | 420 |
| 4.3.2.3.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | 433 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 434 |
| 4.3.2.3.3.1 | Endpunkte – weitere Untersuchungen | 435 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 476 |
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... | 476 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 478 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 478 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 479 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 489 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 489 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 489 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 490 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 490 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 490 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 491 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 501 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | | 511 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 514 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | | 515 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 533 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 594 |
| Anhang 4-G : Lugano-Kriterien zur Bewertung des Ansprechens | | 629 |
| Anhang 4-H : Deskriptive Auswertung und Darstellung der UE für unterschiedliche Beobachtungszeiträume | | 631 |
| Anhang 4-I : Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse des indirekten Vergleichs nach Bucher und der anchored MAIC-Analyse | | 644 |
| Anhang 4-J : Vollständige Darstellung der für dieses Dossier relevanten Ergebnisse.. | | 651 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT) auf der Grundlage der Studie TRANSFORM | 34 |
| Tabelle 4-2: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel auf Grundlage eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher sowie einer MAIC-Analyse der Studien TRANSFORM vs. ZUMA-7..... | 39 |
| Tabelle 4-3: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien (RCT) zu Liso-Cel mit Axicabtagen-Ciloleucel als zVT | 46 |
| Tabelle 4-4: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien (RCT) zu Liso-Cel | 47 |
| Tabelle 4-5: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien (RCT) zu Axicabtagen-Ciloleucel | 48 |
| Tabelle 4-6: Für die Nutzenbewertung herangezogene, patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Studie TRANSFORM | 62 |
| Tabelle 4-7: Für die Nutzenbewertung herangezogene, patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Studie ZUMA-7 | 63 |
| Tabelle 4-8: Ereignisse und Zensierungsregeln für den Endpunkt EFS in der Studie TRANSFORM | 67 |
| Tabelle 4-9: Ereignisse und Zensierungsregeln für den Endpunkt EFS in der Studie ZUMA-7..... | 70 |
| Tabelle 4-10: Ereignisse und Zensierungsregeln für den Endpunkt DOR in der Studie TRANSFORM | 74 |
| Tabelle 4-11: Ereignisse und Zensierungsregeln für den Endpunkt EFS | 89 |
| Tabelle 4-12: Ereignisse und Zensierungsregeln für die Endpunkte DOR und PFS | 91 |
| Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 108 |
| Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 109 |
| Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 112 |
| Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 113 |
| Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 114 |
| Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 115 |
| Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 117 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 118 |
| Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 130 |
| Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 131 |
| Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben | 135 |
| Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 136 |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)..... | 137 |
| Tabelle 4-26: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensraten aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)..... | 139 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für das Gesamtüberleben, adjustiert für den Behandlungswechsel, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Two-stage-Weibull-Modell | 140 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für das Gesamtüberleben, adjustiert für den Behandlungswechsel, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RPSFT-Modell.... | 140 |
| Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben | 143 |
| Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 144 |
| Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)..... | 144 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für Kaplan-Meier-EFS-Raten aus TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)..... | 147 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt modifiziertes Ereignisfreies Überleben aus TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergänzende Analyse..... | 147 |
| Tabelle 4-34: Rezidivraten innerhalb der Studie TRANSFORM | 149 |
| Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben | 151 |
| Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 151 |
| Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)..... | 152 |
| Tabelle 4-38: Ergebnisse für Kaplan-Meier-PFS-Raten aus TRANSFORM | 155 |
| Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen | 156 |
| Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum Ansprechen (ORR, CRR und DOR) in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 157 |
| Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechen aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)..... | 158 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-42: Ergebnisse der BOR aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)..... | 159 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Rate des kompletten Ansprechens aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) | 160 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie TRANSFORM – Patient:innen der ITT-Population, die ein Ansprechen gezeigt haben | 161 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse der Kaplan-Meier-DOR-Raten aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) | 164 |
| Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)..... | 166 |
| Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 166 |
| Tabelle 4-48: Rücklaufquoten für den EQ-5D-VAS nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) | 168 |
| Tabelle 4-49: Ergebnisse für Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) – Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung anhand verschiedener MID | 169 |
| Tabelle 4-50: Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) aus der Studie TRANSFORM – HRQoL-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) – MMRM-Analyse..... | 176 |
| Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 | 178 |
| Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. | 178 |
| Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSFORM | 179 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse zur Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) – Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung anhand relevanter MID | 180 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 – MMRM-Analyse | 197 |
| Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 | 206 |
| Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 207 |
| Tabelle 4-58: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) | 207 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse für Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) – Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung anhand relevanter MID | 208 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 – MMRM-Analyse | 226 |
| Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität (FACT-LymS)..... | 235 |
| Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität (FACT-LymS) in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 235 |
| Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für den FACT-LymS nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) | 236 |
| Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität (FACT-LymS) aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) – Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung anhand relevanter MID | 237 |
| Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Fragebogen FACT-LymS – HRQoL-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) – MMRM-Analyse | 242 |
| Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse | 244 |
| Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 245 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten | 246 |
| Tabelle 4-69: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – UE nach SOC und PT | 247 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – UESI..... | 254 |
| Tabelle 4-71: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... | 310 |
| Tabelle 4-72: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für TRANSFORM | 312 |
| Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert | 315 |
| Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus der Studie TRANSFORM..... | 322 |
| Tabelle 4-75: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Liso-Cel | 352 |
| Tabelle 4-76: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel | 352 |
| Tabelle 4-77: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel | 353 |
| Tabelle 4-78: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Liso-Cel | 355 |
| Tabelle 4-79: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel | 356 |
| Tabelle 4-80: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Liso-Cel..... | 357 |
| Tabelle 4-81: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel | 357 |
| Tabelle 4-82: Studienpool – RCT mit Liso-Cel und RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel..... | 358 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-83: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel | 360 |
| Tabelle 4-84: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel | 362 |
| Tabelle 4-85: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel | 363 |
| Tabelle 4-86: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 370 |
| Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 371 |
| Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 372 |
| Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben | 373 |
| Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche | 373 |
| Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche | 375 |
| Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 376 |
| Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben | 376 |
| Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 378 |
| Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche | 379 |
| Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 380 |
| Tabelle 4-97: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben | 380 |
| Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 381 |
| Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche | 382 |
| Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 383 |
| Tabelle 4-101: Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen | 384 |
| Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ansprechen (ORR und CRR) aus RCT für indirekte Vergleiche | 384 |
| Tabelle 4-103: Ergebnisse für ORR aus RCT für indirekte Vergleiche | 385 |
| Tabelle 4-104: Ergebnisse für CRR aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 386 |
| Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 387 |
| Tabelle 4-106: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse | 387 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 388 |
| Tabelle 4-108: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 390 |
| Tabelle 4-109: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – Häufige UE nach SOC und PT aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 391 |
| Tabelle 4-110: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – Häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 403 |
| Tabelle 4-111: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – UESI aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 408 |
| Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien..... | 414 |
| Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 414 |
| Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 415 |
| Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 415 |
| Tabelle 4-116: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 417 |
| Tabelle 4-117: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 418 |
| Tabelle 4-118: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 420 |
| Tabelle 4-119: Charakterisierung der weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 421 |
| Tabelle 4-120: Charakterisierung der Interventionen der weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 424 |
| Tabelle 4-121: Charakterisierung der Studienpopulationen der weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 425 |
| Tabelle 4-122: Verzerrungspotenzial auf Studienebene der weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie PILOT..... | 433 |
| Tabelle 4-123: Verzerrungspotenzial auf Studienebene der weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie TRANSCEND WORLD..... | 433 |
| Tabelle 4-124: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen – Studien PILOT und TRANSCEND WORLD..... | 434 |
| Tabelle 4-125: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen..... | 435 |
| Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 436 |
| Tabelle 4-127: Operationalisierung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen..... | 439 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt EFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 440 |
| Tabelle 4-129: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen..... | 443 |
| Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 444 |
| Tabelle 4-131: Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen – weitere Untersuchungen | 447 |
| Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechen (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 448 |
| Tabelle 4-133: Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD für die DOR.. | 449 |
| Tabelle 4-134: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) – weitere Untersuchungen..... | 452 |
| Tabelle 4-135: Rücklaufquote und Change from Baseline für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in der Studie TRANSCEND WORLD | 453 |
| Tabelle 4-136: Rücklaufquote und Change from Baseline für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in der Studie PILOT..... | 453 |
| Tabelle 4-137: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 | 454 |
| Tabelle 4-138: Rücklaufquote und Change from Baseline für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) in der Studie TRANSCEND WORLD..... | 455 |
| Tabelle 4-139: Rücklaufquote und Change from Baseline für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) in der Studie PILOT | 457 |
| Tabelle 4-140: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen | 459 |
| Tabelle 4-141: Rücklaufquote und Change from Baseline für den Endpunkt Lebensqualität und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) in der Studie TRANSCEND WORLD | 459 |
| Tabelle 4-142: Rücklaufquote und Change from Baseline für den Endpunkt Lebensqualität und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) in der Studie PILOT | 461 |
| Tabelle 4-143: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität (FACT-LymS) – weitere Untersuchungen..... | 463 |
| Tabelle 4-144: Rücklaufquote und Change from Baseline für den Endpunkt Lebensqualität (FACT-LymS) in der Studie TRANSCEND WORLD | 464 |
| Tabelle 4-145: Rücklaufquote und Change from Baseline für den Endpunkt Lebensqualität (FACT-LymS) in der Studie PILOT..... | 464 |
| Tabelle 4-146: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen..... | 465 |
| Tabelle 4-147: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PILOT..... | 467 |
| Tabelle 4-148: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – TRANSCEND WORLD | 472 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-149: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT) auf der Grundlage der Studie TRANSFORM | 480 |
| Tabelle 4-150: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel auf Grundlage eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher sowie einer MAIC-Analyse der Studien TRANSFORM vs. ZUMA-7..... | 485 |
| Tabelle 4-151: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 489 |
| Tabelle 4-152 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRANSFORM..... | 533 |
| Tabelle 4-153: (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ZUMA-7 | 547 |
| Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie TRANSCEND WORLD | 574 |
| Tabelle 4-155: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie TRANSFORM | 595 |
| Tabelle 4-156: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ZUMA-7..... | 610 |
| Tabelle 4-157 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studien PILOT und TRANSCEND WORLD | 620 |
| Tabelle 4-158: Bewertung des Ansprechens auf Grundlage der Lugano-Kriterien (2014) ... | 629 |
| Tabelle 4-159: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen aus der Studie TRANSFORM – Vorbehandlungsphase – Safety-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) | 631 |
| Tabelle 4-160: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen aus der Studie TRANSFORM – Behandlungsphase – Safety-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) | 633 |
| Tabelle 4-161: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen aus der Studie TRANSFORM – Nachbehandlungsphase – Safety-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) | 639 |
| Tabelle 4-162: Gesamtüberleben im indirekten Vergleich nach Bucher und der anchored MAIC-Analyse..... | 644 |
| Tabelle 4-163: EFS im indirekten Vergleich nach Bucher und der anchored MAIC-Analyse..... | 645 |
| Tabelle 4-164: PFS im indirekten Vergleich nach Bucher und der anchored MAIC-Analyse..... | 646 |
| Tabelle 4-165: ORR im indirekten Vergleich nach Bucher und der anchored MAIC-Analyse..... | 647 |
| Tabelle 4-166: CRR im indirekten Vergleich nach Bucher und der anchored MAIC-Analyse..... | 648 |
| Tabelle 4-167: UESI im naiven indirekten Vergleich und in der unanchored MAIC-Analyse..... | 649 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Axicabtagen-Ciloleucel | 110 |
| Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 111 |
| Abbildung 4-3: Übersicht des Studiendesigns der Studie TRANSFORM | 127 |
| Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens aus der Studie TRANSFORM, primärer Datenschnitt vom 13.05.2022 (ITT-Population)..... | 138 |
| Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven des Ereignisfreien Überlebens aus der Studie TRANSFORM, primärer Datenschnitt vom 13.05.2022 (ITT-Population)..... | 146 |
| Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven des Progressionsfreien Überlebens aus der Studie TRANSFORM, primärer Datenschnitt vom 13.05.2022 (ITT-Population)..... | 154 |
| Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven der Dauer des Ansprechens aus der Studie TRANSFORM, primärer Datenschnitt vom 13.05.2022 (Patient:innen der ITT-Population, die ein Ansprechen gezeigt haben) | 163 |
| Abbildung 4-8: CDF-Plot für EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verbesserung mit MID = 7 (ITT-Population) | 170 |
| Abbildung 4-9: CDF-Plot für EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verbesserung mit MID = 10 (ITT-Population) | 171 |
| Abbildung 4-10: CDF-Plot für EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verbesserung mit MID = 15 (ITT-Population) | 172 |
| Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve für die EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit MID = -7 (ITT-Population) | 173 |
| Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für die EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit MID = -10 (ITT-Population) | 174 |
| Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurve für die EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit MID = -15 (ITT-Population) | 175 |
| Abbildung 4-14: MMRM-Plot der EQ-5D-VAS zu den Erhebungszeitpunkten (HRQoL-Population) | 177 |
| Abbildung 4-15: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung –Fatigue mit MID = -10 (ITT-Population)..... | 182 |
| Abbildung 4-16: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung –Fatigue mit MID = -15 (ITT-Population)..... | 183 |
| Abbildung 4-17: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung –Schmerzen mit MID = -15 (ITT-Population)..... | 184 |
| Abbildung 4-18: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung –Dyspnoe mit MID = -15 (ITT-Population) | 185 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-19: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung –Schlaflosigkeit mit MID = -15 (ITT-Population)..... | 186 |
| Abbildung 4-20: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung –Appetitverlust mit MID = -15 (ITT-Population)..... | 187 |
| Abbildung 4-21: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung –Verstopfung mit MID = -15 (ITT-Population)..... | 188 |
| Abbildung 4-22: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung Durchfall – mit MID = -15 (ITT-Population) | 189 |
| Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Fatigue mit MID = 10 (ITT-Population)..... | 190 |
| Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Fatigue mit MID = 15 (ITT-Population)..... | 191 |
| Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Schmerzen mit MID = 15 (ITT-Population) | 192 |
| Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Dyspnoe mit MID = 15 (ITT-Population)..... | 193 |
| Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Schlaflosigkeit mit MID = 15 (ITT-Population)..... | 194 |
| Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Appetitverlust mit MID = 15 (ITT-Population)..... | 195 |
| Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Verstopfung mit MID = 15 (ITT-Population)..... | 196 |
| Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Durchfall mit MID = 15 (ITT-Population) | 197 |
| Abbildung 4-31: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (HRQoL-Population) | 200 |
| Abbildung 4-32: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen (HRQoL-Population). | 201 |
| Abbildung 4-33: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (HRQoL-Population) ... | 202 |
| Abbildung 4-34: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (HRQoL-Population) | 203 |
| Abbildung 4-35: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (HRQoL-Population) | 203 |
| Abbildung 4-36: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Verstopfung (HRQoL-Population) | 204 |
| Abbildung 4-37: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Durchfall (HRQoL-Population) ... | 205 |
| Abbildung 4-38: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung –Globale Skala zur Gesundheit und Lebensqualität mit MID = 5 (ITT-Population)..... | 211 |
| Abbildung 4-39: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung –Globale Skala zur Gesundheit und Lebensqualität mit MID = 15 (ITT-Population)..... | 212 |
| Abbildung 4-40: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung –Physische Funktion mit MID = 5 (ITT-Population)..... | 213 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-41: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung –Physische Funktion mit MID = 15 (ITT-Population)..... | 214 |
| Abbildung 4-42: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung –Kognitive Funktion mit MID = 15 (ITT-Population)..... | 215 |
| Abbildung 4-43: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung –Rollenfunktion mit MID = 15 (ITT-Population)..... | 216 |
| Abbildung 4-44: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung –Emotionale Funktion mit MID = 15 (ITT-Population) | 217 |
| Abbildung 4-45: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung –Soziale Funktion mit MID = 15 (ITT-Population)..... | 218 |
| Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Globale Skala zur Gesundheit und Lebensqualität mit MID = -5 (ITT- Population) | 219 |
| Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Globale Skala zur Gesundheit und Lebensqualität mit MID = -15 (ITT-Population) | 220 |
| Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Physische Funktion mit MID = -5 (ITT-Population)..... | 221 |
| Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Physische Funktion mit MID = 15 (ITT-Population) | 222 |
| Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Kognitive Funktion mit MID = -15 (ITT-Population)..... | 223 |
| Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Rollenfunktion MID = -15 (ITT-Population)..... | 224 |
| Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Emotionale Funktion mit MID = -15 (ITT-Population)..... | 225 |
| Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Soziale Funktion mit MID = -15 (ITT-Population) | 226 |
| Abbildung 4-54: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Globale Skala Gesundheit und Lebensqualität (HRQoL-Population) | 229 |
| Abbildung 4-55: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion (HRQoL- Population) | 230 |
| Abbildung 4-56: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (HRQoL- Population) | 231 |
| Abbildung 4-57: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (HRQoL- Population) | 232 |
| Abbildung 4-58: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (HRQoL- Population) | 233 |
| Abbildung 4-59: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (HRQoL- Population) | 234 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-60: CDF-Plot für den FACT-LymS – Zeit bis zur ersten Verbesserung mit MID = 3 (ITT-Population) | 239 |
| Abbildung 4-61: CDF-Plot für den FACT-LymS – Zeit bis zur ersten Verbesserung mit MID = 9 (ITT-Population) | 239 |
| Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Kurve für den FACT-LymS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit MID = 3 (ITT-Population)..... | 240 |
| Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Kurve für den FACT-LymS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit MID = 9 (ITT-Population)..... | 241 |
| Abbildung 4-64: MMRM-Plot des FACT-LymS zu den Erhebungszeitpunkten (HRQoL-.. | 243 |
| Abbildung 4-65: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE..... | 257 |
| Abbildung 4-66: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)..... | 258 |
| Abbildung 4-67: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – SUE..... | 259 |
| Abbildung 4-68: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Neutropenie)..... | 260 |
| Abbildung 4-69: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Thrombozytopenie) | 261 |
| Abbildung 4-70: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Febrile Neutropenie)..... | 262 |
| Abbildung 4-71: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Lymphopenie) | 263 |
| Abbildung 4-72: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PT: Durchfall)..... | 264 |
| Abbildung 4-73: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT: Schleimhautentzündung)..... | 265 |
| Abbildung 4-74: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 266 |
| Abbildung 4-75: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (PT: Hypophosphatämie)..... | 267 |
| Abbildung 4-76: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Nervensystems (PT: Kopfschmerzen)..... | 268 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-77: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Nervensystems (PT: Dysgeusie) | 269 |
| Abbildung 4-78: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Gefäßerkrankungen (PT: Hypotonie)..... | 270 |
| Abbildung 4-79 Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Immunsystems..... | 271 |
| Abbildung 4-80: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Neutropenie) | 272 |
| Abbildung 4-81: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Thrombozytopenie) | 273 |
| Abbildung 4-82: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Lymphopenie)..... | 274 |
| Abbildung 4-83: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Febrile Neutropenie)..... | 275 |
| Abbildung 4-84: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach signifikanten SOC/PT – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 276 |
| Abbildung 4-85: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – SUE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Immunsystems..... | 277 |
| Abbildung 4-86: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – SUE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts..... | 278 |
| Abbildung 4-87: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – SUE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege..... | 279 |
| Abbildung 4-88: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – jegliche UESI: Neurologische Toxizität..... | 280 |
| Abbildung 4-89: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – jegliche UESI: Makrophagenaktivierungssyndrom | 281 |
| Abbildung 4-90: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – jegliche UESI: Tumorlysesyndrom | 282 |
| Abbildung 4-91: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – jegliche UESI: Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | 283 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-92: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – jegliche UESI: Hypogammaglobulinämie..... | 284 |
| Abbildung 4-93: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – jegliche UESI: Sekundäre Malignität..... | 285 |
| Abbildung 4-94: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – jegliche UESI: COVID-19-Ereignisse | 286 |
| Abbildung 4-95: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): Zytokin-Freisetzungssyndrom..... | 287 |
| Abbildung 4-96: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): Neurologische Toxizität ... | 288 |
| Abbildung 4-97: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): schwere Infektion | 289 |
| Abbildung 4-98: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): Makrophagenaktivierungssyndrom..... | 290 |
| Abbildung 4-99: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): Tumorlysesyndrom..... | 291 |
| Abbildung 4-100: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3)..... | 292 |
| Abbildung 4-101: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): Hypogammaglobulinämie | 293 |
| Abbildung 4-102: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): Schwere Infektionen..... | 294 |
| Abbildung 4-103: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): Sekundäre Malignitäten.... | 295 |
| Abbildung 4-104: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): COVID-19-Ereignisse | 296 |
| Abbildung 4-105: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: Zytokin-Freisetzungssyndrom..... | 297 |
| Abbildung 4-106: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: Neurologische Toxizität | 298 |
| Abbildung 4-107: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: schwere Infektion | 299 |
| Abbildung 4-108: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: Makrophagenaktivierungssyndrom.... | 300 |
| Abbildung 4-109: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: Tumorlysesyndrom | 301 |
| Abbildung 4-110: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3)..... | 302 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-111: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: Hypogammaglobulinämie | 303 |
| Abbildung 4-112: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: Schwere Infektionen..... | 304 |
| Abbildung 4-113: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: Sekundäre Malignität | 305 |
| Abbildung 4-114: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: COVID-19-Ereignisse..... | 306 |
| Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Alter: < 65 Jahre | 316 |
| Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Alter: ≥ 65 Jahre | 317 |
| Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – DLBCL-Subtyp basierend auf Zellursprung: GCB..... | 318 |
| Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – DLBCL-Subtyp basierend auf Zellursprung: ABC, non-GCB | 319 |
| Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – SPD: ≤ 50 cm ² | 320 |
| Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – SPD: > 50 cm ² | 321 |
| Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – SPD: ≤ 50 cm ² | 325 |
| Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – SPD: > 50 cm ² | 326 |
| Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (PT Thrombozytopenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Geschlecht: Männlich..... | 327 |
| Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (PT Thrombozytopenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Geschlecht: Weiblich | 328 |
| Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (PT Febrile Neutropenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – DLBCL-Subtyp basierend auf Zellursprung: GCB | 329 |
| Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (PT Febrile Neutropenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – DLBCL-Subtyp basierend auf Zellursprung: ABC, non-GCB..... | 330 |
| Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (PT Febrile Neutropenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – DLBCL-Subtyp basierend auf Zellursprung – ECOG-PS: 0..... | 331 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (PT Febrile Neutropenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – DLBCL-Subtyp basierend auf Zellursprung – ECOG-PS: ≥ 1 | 332 |
| Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (PT Hypophosphatämie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – NHL-Subtyp basierend auf Chromosomentranslokation: DHL/THL | 333 |
| Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (PT Hypophosphatämie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – NHL-Subtyp basierend auf Chromosomentranslokation: Non-DHL/THL | 334 |
| Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (SOC: Erkrankungen des Immunsystems) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Konsolidierte Abstammung: Weiß | 335 |
| Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (SOC Erkrankungen des Immunsystems) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Konsolidierte Abstammung: Andere | 336 |
| Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Status des Ansprechens auf vorherige Chemotherapie: Chemorefraktär | 337 |
| Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Status des Ansprechens auf vorherige Chemotherapie: Chemosensitiv | 338 |
| Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene (PT Thrombozytopenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Geschlecht: Männlich | 339 |
| Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene (PT Thrombozytopenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Geschlecht: Weiblich | 340 |
| Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene (PT Thrombozytopenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – SPD: $\leq 50 \text{ cm}^2$ | 341 |
| Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene (PT Thrombozytopenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – SPD: $> 50 \text{ cm}^2$ | 342 |
| Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene (PT Febrile Neutropenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – sAAIPI: 0 oder 1 | 343 |
| Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene (PT Febrile Neutropenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – sAAIPI: 2 oder 3 | 344 |
| Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – NHL-Typ: DLBCL | 345 |
| Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – NHL-Typ: HGBCL | 346 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – NHL-Typ: PMBCL | 347 |
| Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – NHL-Subtyp basierend auf Chromosomentranslokation: DHL/THL | 348 |
| Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – NHL-Subtyp basierend auf Chromosomentranslokation: non-DHL/THL | 349 |
| Abbildung 4-146: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Axicabtagen-Ciloleucel..... | 354 |
| Abbildung 4-147: Studiendesign der Studie ZUMA-7 | 368 |
| Abbildung 4-148: Übersicht des Studiendesigns der Studie PILOT..... | 430 |
| Abbildung 4-149: Übersicht des Studiendesigns der Studie TRANSCEND WORLD | 432 |
| Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus der Studie PILOT (ITT-Population). Datenschnitt: 24.09.2021; Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat..... | 437 |
| Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus der Studie TRANSCEND WORLD (ITT-Population)..... | 438 |
| Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für das EFS in der Studie PILOT (ITT-Population) Datenschnitt: 24.09.2021; Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat..... | 441 |
| Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für das EFS in der Studie TRANSCEND WORLD (ITT-Population) Datenschnitt: 02.03.2022; Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat | 442 |
| Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für das Progressionsfreie Überleben in der Studie PILOT (ITT-Population) Datenschnitt: 24.09.2021; Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat | 445 |
| Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS in der Studie TRANSCEND WORLD (ITT-Population) Datenschnitt: 02.03.2022; Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat | 446 |
| Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für die DOR in der Studie PILOT (Patient:innen der ITT-Population, die ein Ansprechen gezeigt haben) Datenschnitt: 24.09.2021; Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat | 450 |
| Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für die DOR in der Studie TRANSCEND WORLD (Patient:innen der ITT-Population, die ein Ansprechen gezeigt haben) Datenschnitt: 02.03.2022; Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat | 451 |
| Abbildung 4-158 (Anhang): Flow-Chart für die Studie TRANSFORM (Datenschnitt vom 13.05.2022)..... | 547 |
| Abbildung 4-159: Flow-Chart für die Studie ZUMA-7 (Datenschnitt vom 18.03.2021)..... | 559 |
| Abbildung 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie PILOT | 559 |
| Abbildung 4-161: Flow Chart der Studie PILOT (Datenschnitt 24.09.2021)..... | 574 |

Abbildung 4-162: Flow Chart der Studie TRANSCEND WORLD (Datenschnitt
02.03.2022)..... 593

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ABC | Aktivierte B-Zelle (activated B-cell) |
| AFT | Accelerated Failure Time |
| alloSZT | Allogene Stammzelltransplantation |
| AMIS | Arzneimittel-Informationssystem |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ANC | Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count) |
| AUC | Area under the curve |
| autoSZT | Autologe Stammzelltransplantation |
| AWG | Anwendungsgebiet |
| BCL | B-Zell-Lymphom (B-cell lymphoma) |
| BCNU | Carmustin (Bis-Chlorethyl-NitrosoUrea) |
| BEAM | Carmustin (BCNU), Etoposid, Cytarabin und Melphalan |
| BMI | Body Mass Index |
| BSA | Körperoberfläche (Body Surface Area) |
| bzw. | Beziehungsweise |
| CAR | Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor) |
| CD | Cluster of Differentiation |
| CDF | Cumulative Distribution Function |
| CMH | Cochrane-Mantel-Haenszel |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CR | Komplettes Ansprechen (Complete Response) |
| CRR | Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate) |
| CRS | Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome) |
| CT | Computertomographie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DHAP | Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin |
| DHL | Double-Hit Lymphom |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DLBCL | Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma) |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| DOR | Dauer des Ansprechens (Duration of Response) |
| ECHO | Echokardiogramm |
| ECOG PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status |
| EFS | Ereignisfreies Überleben (Event-free Survival) |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency) |
| EORTC QLQ-C30 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30 |
| EOS | Studienende (end of study) |
| EQ-5D-VAS | EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale |
| ESS | effektive Stichprobengröße (effective sample size) |
| ET | Frühzeitiger Studienabbruch (early termination) |
| EU | Europäische Union |
| EU-CTR | EU Clinical Trials Register |
| FACT-G | Functional Assessment of Cancer Therapy – General |
| FACT-LymS | Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale |
| FCBP | Frauen im gebärfähigen Alter (females of childbearing potential) |
| FDG | Fluorodeoxyglucose |
| FEV1 | Einsekundenkapazität (forced expiratory volume in one second) |
| FL3B | Follikuläres Lymphom Grad 3B |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GCB | Germinal center B-cell |
| GDP | Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| HDCT | Hochdosischemotherapie |
| HGBCL | Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma) |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus |
| HR | Hazard Ratio |
| HRQoL | Health-Related Quality of Life |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| HSZT | Hämatopoetische Stammzelltransplantation |
| i.v. | Intravenös |
| ICE | Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| IL | Interleukin |
| inkl. | Inklusive |
| IPCW | Inverse Probability of Censoring Weighting |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRC | Independent Review Committee |
| IRR | Infusionsbezogene Reaktion |
| IRT | Interactive Response Technology |
| ITC | Indirect Treatment Comparison |
| ITT | Intention-to-treat |
| k.A. | Keine Angabe |
| KI | Konfidenzintervall |
| LDC | Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy) |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| Liso-Cel | Lisocabtagen maraleucel |
| LS | Least square |
| LTFU | Langzeit-Nachbeobachtungsstudie |
| LVEF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Left ventricular ejection fraction) |
| MAIC | Matching adjusted indirect comparison |
| MALT | Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe (Mucosa-associated lymphoid tissue) |
| Max | Maximum |
| MD | Mittelwertsdifferenz |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MEDLINE | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online |
| mEFS | modifiziertes Ereignisfreies Überleben (modified Event-free Survival) |
| Min | Minimum |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| MMRM | Mixed effect Model Repeat Measurement |
| MMSE | Minimal mental state examination |
| MR | Metabolisches Ansprechen (Metabolic Response) |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| MUGA | Multigated acquisition scan |
| MZL | Marginalzonenlymphom |
| NAT | Neue antineoplastische Therapie |
| NHL | Non-Hodgkin-Lymphom |
| NOS | Nicht anderweitig spezifiziert (not otherwise specified) |
| NYHA | New York Heart Association |
| OR | Quotenverhältnis (Odds Ratio) |
| ORR | Gesamtansprechrage (Objective Response Rate) |
| OS | Gesamtüberleben (Overall Survival) |
| p.o. | Peroral |
| PBMC | Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells) |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain raction) |
| PD | Fortschreitende Erkrankung (progressive disease) |
| PET | Positronen-Emissions-Tomografie |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival) |
| PK | Pharmakokinetik |
| PMBCL | Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary mediastinal large B-cell lymphoma) |
| PR | Partielles Ansprechen (Partial Response) |
| PRO | Patient-Reported Outcome |
| PT | Bevorzugter Begriff (Preferred Term) |
| pU | Pharmazeutischer Unternehmer |
| R | Rituximab |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |
| RD | Risikodifferenz |
| RPSFT | Rank-preserving structural failure time |
| RR | Relatives Risiko (Risk Ratio) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| RWE | Real World Evidence |
| sAAIPI | Sekundärer Alters-adjustierter Internationaler Prognostischer Index (Secondary Age-Adjusted International Prognostic Index) |
| SaO ₂ | Sauerstoffsättigung |
| SAP | Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan) |
| SD | Stabile Erkrankung (Stable Disease) |
| SEAL | Surrogate Endpoint for Aggressive Lymphoma |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SLR | Systematische Literaturrecherche |
| SMD | Standardisierte Mittelwertsdifferenz |
| SMP | Sekundäre Malignität |
| SMQs | Standardised MedDRA Queries |
| SoC | Therapiestandard (Standard of Care) |
| SOC | Systemorganklasse (System Organ Class) |
| SPD | Summe der Tumordurchmesser (Sum of Product Diameters) |
| βhCG | Serum-Beta-humanes chorionisches Gonadotropin |
| StD | Standardabweichung (Standard Deviation) |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TE | Transplantationsfähig (transplant eligible) |
| TEAE | Treatment-Emergent Adverse Event |
| tFL | Transformiertes folliculäres Lymphom |
| THL | Triple-Hit Lymphom |
| THRBCL | T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom (T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma) |
| tiNHL | Transformiertes indolentes Non-Hodgkin-Lymphom |
| TNE | Nicht transplantationsfähig (transplant non eligible) |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| TNM | Tumor, Knoten, Metastasen |
| TRANSFORM | Zulassungsstudie JCAR017-BCM-003 für Lisocabtagen maraleucel |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| U | Unit |
| u. a. | Unter anderem |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UESI | Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse |
| ULN | Upper limit of normal |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (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 4.4)
- 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

Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Liso-Cel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sowie gegenüber dem ehemaligen Therapiestandard (Standard of Care, SoC) – Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT (Hochdosischemotherapie, high dose chemotherapy) und autologen Stammzelltransplantation (autoSZT) – bezüglich der Nutzen-dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit.

Für das vorliegende Dossier stellt Axicabtagen-Ciloleucel die zVT für die Patient:innen des zuvor beschriebenen Anwendungsgebietes (AWG) dar.

Datenquellen

Die vorliegende Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von Liso-Cel stützt sich auf die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie von Liso-Cel JCAR017-BCM-003 (TRANSFORM) sowie auf einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel basierend auf der Studie TRANSFORM und der randomisiert kontrollierten Zulassungsstudie von Axicabtagen-Ciloleucel ZUMA-7, der über den gemeinsamen Brückenkompator SoC durchgeführt wird. Um die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nach Bucher auf ihre Robustheit zu überprüfen, wird zusätzlich eine anchored Matching adjusted indirect comparison (MAIC)-Analyse durchgeführt. Für die anchored MAIC-Analyse wird der indirekte Vergleich nach Bucher um eine Selektion (Matching) und Gewichtung der Patient:innen aus der Studie TRANSFORM erweitert. Über die genannten Studien hinaus konnten keine weiteren Studien identifiziert werden, die den Suchkriterien entsprachen und für einen indirekten Vergleich infrage kommen. Die nicht-vergleichenden, supportiv im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Liso-Cel eingereichten Studien, werden als ergänzende Evidenz herangezogen.

TRANSFORM

Bei der Studie TRANSFORM handelt es sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial, RCT) der Phase-III, in der 184 erwachsene Patient:innen mit DLBCL (nicht anderweitig spezifiziert [not otherwise specified, NOS], de novo oder transformiertes indolentes Non-Hodgkin-Lymphom [tiNHL]), HGBCL mit MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie [Double-Hit/Triple-Hit Lymphom, DHL/THL]), PMBCL, T-Zell/Histiozyten-reichem großzelligem B-Zell-Lymphom (T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma, THRBCL) oder FL3B eingeschlossen wurden, die

innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. Bei allen eingeschlossenen Patient:innen wurde eine Leukapherese durchgeführt. Anschließend wurden die Patient:innen im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (rezidiviert vs. refraktär) und nach sekundärem Alters-adjustiertem Internationalen Prognostischem Index (sAAIPI; 0-1 vs. 2-3). Die Patient:innen wurden entweder mit einer einmaligen Infusion mit Liso-Cel (Interventionsarm) oder drei Zyklen Salvage-Chemotherapie (R-DHAP, R-ICE oder R-GDP; siehe Tabelle 4-19 für weitere Details) gefolgt von einer HDCT und autoSZT (Kontrollarm) behandelt. Die Patient:innen im Interventionsarm erhielten eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (lymphodepleting chemotherapy, LDC) und hatten die Möglichkeit, eine protokollkonforme Bridging-Chemotherapie während der Herstellung von Liso-Cel zu erhalten. Liso-Cel wurde als einmalige Infusion zwei bis sieben Tage nach Abschluss der LDC verabreicht. Patient:innen im Kontrollarm konnten ein Crossover in den Interventionsarm durchführen und Liso-Cel erhalten, insofern sie nach 3 Zyklen Salvage-Chemotherapie nach Woche 9 ohne Ansprechen waren, bei Fortschreiten der Erkrankung zu einem beliebigen Zeitpunkt, oder bei der Notwendigkeit des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie (NAT) aufgrund von Wirksamkeitsbedenken ab 18 Wochen nach Randomisierung.

Die Studie TRANSFORM wird für die Bewertung des Zusatznutzens im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs mit der Studie ZUMA-7 zur Ableitung des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber der zVT Axicabtagen-Ciloleucel herangezogen. Zusätzlich wird die Evidenz von Liso-Cel gegenüber SoC aus der Studie TRANSFORM im vorliegenden Dossier dargestellt, da der frühere Therapiestandard (SoC) – Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT – vom G-BA im Jahr 2021 als zweckmäßig betrachtet wurde und mit der pivotalen Liso-Cel-Studie TRANSFORM direkt vergleichende Evidenz hierzu vorliegt. Hierfür wird der primäre Datenschnitt vom 13.05.2022 herangezogen.

ZUMA-7

Bei der Studie ZUMA-7, der Zulassungsstudie von Axicabtagen-Ciloleucel, handelt es sich um eine offene Phase-III-RCT, in die 359 erwachsene Patient:innen mit DLBCL NOS, HGBCL mit oder ohne MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements, DLBCL transformiert aus einem folliculären Lymphom (tFL), THRBCL, primär kutanem DLBCL der unteren Extremität („leg type“) oder einem Epstein-Barr-Virus (EBV)-positiven DLBCL eingeschlossen wurden, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie rezidivierten oder primär refraktär waren. Die Patient:innen wurden entweder mit einer einmaligen Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel (Interventionsarm) oder zwei bis drei Zyklen Salvage-Chemotherapie (R-DHAP/DHAX, R-ICE, R-GDP oder R-ESHAP; siehe Tabelle 4-84 für weitere Details), gefolgt von einer HDCT und autoSZT (Kontrollarm) behandelt. Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär vs. rezidiviert) und dem sAAIPI (0-1 vs. 2-3). Patient:innen im Interventionsarm unterzogen sich einer Leukapherese und erhielten vor der einmaligen Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion eine LDC. Zudem hatten Patient:innen im Interventionsarm die Möglichkeit während der Herstellung von

Axicabtagen-Ciloleucel eine nicht krankheitsmodifizierende Bridging-Therapie zu erhalten, die auf Kortikosteroide beschränkt war. In der Studie ZUMA-7 war im Studienprotokoll kein Crossover vorgesehen, eine Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel oder anderen kommerziell erhältlichen CAR-T-Zelltherapien war aber nach Scheitern der Behandlung im Kontrollarm außerhalb des Protokolls möglich. Die Studie ZUMA-7 wird für die Bewertung des Zusatznutzens im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel herangezogen. Für die Studie ZUMA-7 wird der im Rahmen der Zulassung von Axicabtagen-Ciloleucel erfolgte präspezifizierte primäre Datenschnitt vom 18.03.2021 herangezogen.

Innerhalb einer systematischen Literaturrecherche wurde nach RCT mit Liso-Cel sowie RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zum Brückenkomparator (SoC) gesucht.

PILOT und TRANSCEND WORLD

Die Studien TRANSCEND-PILOT-017006 (PILOT) und JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD) werden für die oben genannten Nutzenkategorien zur deskriptiven Darstellung als ergänzende Evidenz herangezogen.

Bei den beiden Studien PILOT und TRANSCEND WORLD handelt es sich um nicht-vergleichende Studien der Phase II. Die Darstellung der Studien erfolgte im Rahmen der Nutzenbewertung rein deskriptiv. Für die Studie TRANSCEND WORLD ist entsprechend des AWG des vorliegenden Dossiers ausschließlich die Kohorte 2 relevant. Für die Studie PILOT wird im vorliegenden Dossier der primäre Datenschnitt vom 24.09.2021 dargestellt. Für die Studie TRANSCEND WORLD wird der primäre Datenschnitt vom 02.03.2022 herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Auswahl relevanter Studien zur Beantwortung der Fragestellung wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevanter Endpunkte, Studiendesign, Studiendauer, Sprache sowie Datenquelle/Publikationstyp formuliert. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Die untersuchten Studien wurden mithilfe einer systematischen Literaturrecherche identifiziert.

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

Die Aussagekraft der Nachweise wurde auf Studien- und Endpunktebene und unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials bewertet, welches in den Bewertungsbögen der Dossievorlage in Anhang 4-F dokumentiert ist (siehe Abschnitt 4.2.4).

Die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Liso-Cel bilden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit aus den eingeschlossenen Studien TRANSFORM, ZUMA-7, PILOT und TRANSCEND WORLD.

Eine detaillierte Beschreibung der eingeschlossenen Studien TRANSFORM, ZUMA-7, PILOT und TRANSCEND WORLD anhand der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trial (CONSORT)-Statements bzw. des Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs (TREND)-Statements unter Berücksichtigung des Studienziels, der Methodik der Studie und der Ergebnisdarstellung findet sich in Anhang 4-E. Die primären Informationsquellen waren, wenn verfügbar, das Studienprotokoll sowie der statistische Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) und der Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) der jeweiligen Studie. Für die Studie ZUMA-7 stellte der European Public Assessment Report (EPAR) die primäre Informationsquelle dar.

Die bereits im Studienprotokoll und SAP geplanten Ansätze zur Korrektur einer potenziellen Verzerrung durch das Crossover für den Endpunkt Gesamtüberleben (Two-stage-Weibull-Modell, Rank-preserving structural failure time [RPSFT-]Modell) werden ebenso präsentiert wie die für die Nutzenbewertung erforderlichen Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte. Hierbei wurden alle a priori benannten Subgruppenfaktoren berücksichtigt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Liso-Cel bei der Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, bewertet. Der Zusatznutzen wird gegenüber der zVT Axicabtagen-Ciloleucel abgeleitet. Da der frühere Therapiestandard (SoC) – Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT – vom G-BA im Jahr 2021 als zweckmäßig betrachtet wurde und mit der pivotalen Studie TRANSFORM direkt vergleichende Evidenz hierzu vorliegt, wird neben dem Vergleich von Liso-Cel mit Axicabtagen-Ciloleucel ergänzend ein Vergleich von Liso-Cel mit Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT (SoC) dargestellt.

Bei der Studie TRANSFORM handelt es sich um eine RCT, die der Evidenzstufe Ib zuzuordnen ist. Durch das offene Studiendesign, was in der Indikation aufgrund der unterschiedlichen Therapie- und Darreichungsformen der Vergleichsarme unumgänglich ist, kann eine Einschränkung der Aussagesicherheit für die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten nicht ausgeschlossen werden. Für die anderen Endpunkte, insbesondere das Gesamtüberleben, das Ereignisfreie Überleben (event-free survival, EFS) und die schweren sowie schwerwiegenden UE, ist die Möglichkeit einer Verzerrung durch das offene Studiendesign aufgrund der objektiven Messbarkeit bzw. der ausreichend standardisierten Erhebung der Endpunkte gering. Für den Endpunkt Gesamtüberleben besteht die Möglichkeit einer Verzerrung durch die zum Zeitpunkt des Datenschnitts bereits hohe Rate an Crossover aus dem Kontrollarm zu Liso-Cel. Das Ausmaß der Verzerrung wurde durch mehrere im Studienprotokoll geplante Sensitivitätsanalysen untersucht und wird im Rahmen der Interpretation der Ergebnisse diskutiert. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial der Studie TRANSFORM als niedrig einzustufen und die Studie ist geeignet, um Ergebnisse mit hoher Aussagesicherheit zu liefern. Zudem sind die Ergebnisse der Studie TRANSFORM vollständig auf den deutschen

Versorgungskontext übertragbar. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf validen Endpunkten, wie detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs, der adjustiert über einen gemeinsamen Brückenkomparator durchgeführt wurde, lassen trotz der mit einem solchen Vergleich verbundenen Limitationen Nutzaussagen mit hoher Aussagesicherheit zu, werden durch konsistente Ergebnisse aus einer anchored MAIC-Analyse gestützt und sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die für den adjustierten indirekten Vergleich notwendigen Voraussetzungen an die Strukturgleichheit wurden überprüft. Die Studien TRANSFORM und ZUMA-7 (ebenfalls eine RCT, die der Evidenzstufe Ib zuzuordnen ist) sind hinsichtlich der Studiencharakteristika und Endpunkterhebung im Allgemeinen vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Unterschiede in den Studienparametern, wie etwa die Möglichkeit des Crossovers und der Bridging-Therapie, sowie Unterschiede in der Beobachtungszeit und den Patientencharakteristika wurden im vorliegenden Dossier diskutiert und insgesamt als gering bewertet und führen nicht dazu die Ähnlichkeitsannahme grundsätzlich infrage zu stellen. Gestützt wird diese Einschätzung durch die Konsistenz der Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs nach Bucher und der anchored MAIC-Analyse, mit der durch das vorgeschaltete Matching und die Gewichtung der Ergebnisse eine Balance der Patientenpopulationen hinsichtlich relevanter prognostischer Faktoren hergestellt wurde.

Die einarmigen Studien PILOT und TRANSCEND WORLD sind der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zuzuordnen. Diese Studien wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens rein deskriptiv betrachtet und dienen als supportive Evidenz zu Liso-Cel für das vorliegende AWG.

Insgesamt wird im vorliegenden Dossier eine breite Evidenzgrundlage zu Liso-Cel vorgelegt, sodass valide Schlussfolgerungen mit einer hohen Aussagekraft zum Zusatznutzen getroffen werden können. Die pivotale Studie TRANSFORM wird von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) für das vorliegende AWG als Hauptstudie angesehen und dient somit als geeignete Evidenz für alle Patient:innen im AWG von Liso-Cel; supportiv wird diese Evidenz durch die Studien TRANSCEND WORLD und PILOT gestützt. Die Aussagekraft der Nachweise im vorliegenden Dossier wird für alle Patient:innen im AWG von Liso-Cel mit Hinweis bewertet.

Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT (SoC)

Die folgende Tabelle 4-1 stellt zusammenfassend die wesentlichen Studienergebnisse der Studie TRANSFORM zu den Endpunkten dar, die für die Ableitung des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber SoC herangezogen werden.

Tabelle 4-1: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT) auf der Grundlage der Studie TRANSFORM

| Endpunkt | Liso-Cel vs. SoC (TRANSFORM) Patient:innen mit Ereignis, n/N (%) Effektschätzer [95-%-KI] p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT) |
|---|---|---|
| Mortalität^a | | |
| Gesamtüberleben (ITT-Analyse) | 28/92 (30,4) vs. 38/92 (41,3) HR: 0,724 [0,443; 1,183] 0,1974 | nicht quantifizierbar |
| Gesamtüberleben (adjustiert, Two-stage-Weibull-Modell) | 28/92 (30,4) vs. 38/92 (41,3) HR: 0,415 [0,251; 0,6860] 0,0006 | |
| Gesamtüberleben (adjustiert, RPSFT-Modell) | 28/92 (30,4) vs. 31/92 (33,7) HR: 0,279 [0,145; 0,537] 0,0001 | |
| Morbidität^a | | |
| Ereignisfreies Überleben | 44/92 (47,8) vs. 71/92 (77,2) HR: 0,356 [0,243; 0,522] < 0,0001 | erheblich |
| Modifiziertes Ereignisfreies Überleben | 57/92 (62,0) vs. 79/92 (85,9) HR: 0,431 [0,304; 0,611] < 0,0001 | erheblich |
| Progressionsfreies Überleben | 37/92 (40,2) vs. 52/92 (56,5) HR: 0,400 [0,261; 0,615] < 0,0001 | erheblich |
| Gesamtansprechen | 80/92 (87,0) vs. 45/92 (48,9) RR: 1,74 [1,40; 2,16] < 0,0001 | erheblich |
| Rate des kompletten Ansprechens | 68/92 (73,9) vs. 40/92 (43,5) RR: 1,66 [1,30; 2,13] < 0,0001 | erheblich |
| Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 | Es liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vor | nicht belegt |
| Gesundheitszustand (EQ-5D- VAS) | Es liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vor | nicht belegt |

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

| Endpunkt | Liso-Cel vs. SoC (TRANSFORM) Patient:innen mit Ereignis, n/N (%) Effektschätzer [95-%-KI] p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT) |
|--|---|---|
| Lebensqualität^a | | |
| Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 | Es liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vor | nicht belegt |
| Lebensqualität (FACT-LymS) | Es liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vor | nicht belegt |
| Verträglichkeit – UE-Gesamtraten^b | | |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 85/92 (92,4) vs. 81/91 (89,0) HR: 1,172 [0,856; 1,606] 0,3216 | nicht belegt |
| SUE | 44/92 (47,8) vs. 45/91 (49,5) HR: 0,890 [0,582; 1,364] 0,5936 | |
| Verträglichkeit – ausgewählte UESI^b | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom (als jegliches UE) | 45/92 (48,9) vs. 0/91 HR: N. B. | nicht belegt |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom (als schweres UE, CTCAE Grad ≥ 3) | 1/92 (1,1) vs. 0/91 HR: N. B. | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom (als SUE) | 12/92 (13,0) vs. 0/91 HR: N. B. | |
| Neurologische Toxizität (als jegliches UE) | 59/92 (64,1) vs. 57/91 (62,6) HR: 1,070 [0,735; 1,557] 0,7253 | |
| Neurologische Toxizität (als schweres UE, CTCAE Grad ≥ 3) | 12/92 (13,0) vs. 8/91 (8,8) HR: 2,060 [0,719; 5,902] 0,1782 | |
| Neurologische Toxizität (als SUE) | 5/92 (5,4) vs. 5/91 (5,5) HR: 1,521 [0,362; 6,394] 0,5673 | |
| Infektionen (als schwere UE, CTCAE Grad ≥ 3) | 14/92 (15,2) vs. 19/91 (20,9) HR: 0,622 [0,305; 1,267] 0,1907 | |
| Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3 , als SUE) | 10/92 (10,9) vs. 13/91 (14,3) HR: 0,638 (0,270; 1,508) 0,3054 | |

| Endpunkt | Liso-Cel vs. SoC (TRANSFORM) Patient:innen mit Ereignis, n/N (%) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT) |
|--|---|--|
| <p>a: Die Auswertung der Endpunkte zur Mortalität und Morbidität sowie die Responderanalysen der dargestellten Patientenfragebögen erfolgte auf Grundlage der ITT-Population</p> <p>b: Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte auf Grundlage der Safety-Population</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; RPSFT: Rank-preserving structural failure time; RR: Relatives Risiko; SoC: Therapiestandard (Standard of Care); SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p> | | |

Mortalität

In der Intention-to-treat (ITT)-Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Liso-Cel und SoC. Der Effektschätzer weist allerdings einen numerischen Trend zugunsten von Liso-Cel auf (HR [95%-KI]: 0,724 [0,443; 1,183]; p = 0,1974). Die 18-Monats-Überlebensrate im Liso-Cel-Arm lag bei 73,1 % und im Kontrollarm bei 60,6 %.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war ein bedeutender Anteil der Patient:innen (66,3 %) aus dem Kontrollarm in den Liso-Cel-Arm gewechselt. Der Behandlungseffekt für das Gesamtüberleben ist somit nicht mehr unverzerrt schätzbar. Dieser hohe Anteil an Crossover-Patient:innen führt mutmaßlich zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts von Liso-Cel. In den geplanten Sensitivitätsanalysen, die die Auswirkungen des Crossovers berücksichtigen, zeigte sich dementsprechend jeweils ein deutlicher, statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Liso-Cel gegenüber SoC: Im Two-stage-Weibull-Modell lag das **HR** bei **0,415 [95%-KI: 0,251; 0,6860]**; p = **0,0006**, im RPSFT-Modell bei **0,279 [95%-KI: 0,145; 0,537]**; p = **0,0001**.

In Anbetracht der Größe des Effekts in den adjustierten Analysen, lässt sich trotz der Unsicherheit bzgl. der Richtigkeit der den Verfahren zugrundeliegenden Annahmen in der Gesamtschau ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber SoC ableiten, dessen Ausmaß jedoch **nicht quantifizierbar** ist.

Morbidität

Die Morbidität wurde in der Studie TRANSFORM anhand des EFS, Progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS), Ansprechens, der Symptomatik (anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)) und des Gesundheitszustands (mittels EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D-VAS)) untersucht. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten, bedingt durch strukturelle Schwierigkeiten hinsichtlich eines restriktiven Zuganges zur Befragung aufgrund von COVID-19 und des hohen Verzerrungspotenzials durch das offene Studiendesign, werden die Fragebögen lediglich ergänzend dargestellt.

Der Endpunkt EFS ist zusammengesetzt aus den Einzelkomponenten Tod, fortschreitende Erkrankung (progressive disease, PD), Ausbleiben des Ansprechens bis Woche 9 und Beginn einer NAT aufgrund von Wirksamkeitsbedenken. In der vorliegenden Indikation und mit dem kurativen Potenzial von Liso-Cel ist der Endpunkt in dieser Operationalisierung als patientenrelevant zu betrachten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4), da er das Scheitern des kurativen Therapieansatzes vollumfänglich abbildet.

Bei 47,8 % der Patient:innen im Liso-Cel Arm und 77,2 % der Patient:innen im SoC Arm traten EFS-Ereignisse auf. Der Anteil war im Liso-Cel Arm somit um ca. 29 Prozentpunkte niedriger. Es liegt damit ein **erheblicher**, statistisch signifikanter Vorteil im EFS für Liso-Cel im Vergleich zum SoC vor (**HR = 0,356 [95%-KI: 0,243; 0,522], p < 0,0001**). Das Risiko für ein EFS-Ereignis kann durch Liso-Cel um ca. **64 %** reduziert werden. Eine ergänzende Analyse zum modifizierten EFS (mEFS), in der nur das CR als Ansprechen gewertet wurde, bestätigt diesen deutlichen Vorteil für Liso-Cel (**HR = 0,431 [95%-KI: 0,304; 0,611], p < 0,0001**).

Ebenso liegen **erhebliche**, statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Liso-Cel für das PFS (**HR = 0,400 [95%-KI: 0,261; 0,615], p < 0,0001**), das Gesamtansprechen (**RR = 1,74 [95%-KI: 1,40, 2,16], p < 0,0001**) und die Rate des kompletten Ansprechens (**RR = 1,66 [95%-KI: 1,30, 2,13], p < 0,0001**) vor.

Die Auswertung zur Symptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30) und zum Gesundheitszustand (anhand des EQ-5D-VAS) zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Liso-Cel und SoC. Die Ergebnisse der Fragebögen sind aufgrund der beschriebenen strukturellen Restriktionen und des offenen Studiendesigns hoch verzerrt und werden daher nur ergänzend betrachtet.

In der Gesamtschau liegt aufgrund der deutlichen, statistisch signifikanten Vorteile von Liso-Cel gegenüber SoC im EFS, PFS und im Ansprechen ein **erheblicher Zusatznutzen** in der Endpunktkategorie Morbidität von Liso-Cel gegenüber SoC vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 und anhand des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale (FACT-LymS) liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel vor. Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber SoC in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist damit nicht belegt.

Verträglichkeit

Die Gesamtrate der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (UE) ist zwischen Liso-Cel und SoC vergleichbar. Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) zeigen sich Unterschiede bezüglich des unter Liso-Cel-Behandlung auftretenden Zytokin-Freisetzungssyndroms und länger anhaltender Zytopenien vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3 . Beim Zytokin-Freisetzungssyndrom und den länger anhaltenden Zytopenien handelt es sich um für alle CAR-T-Zelltherapien bekannte Nebenwirkungen dieser Behandlungsform. Die länger anhaltenden Zytopenien vom CTCAE Grad ≥ 3 reduzierten sich jedoch für die Mehrheit der Patient:innen innerhalb von ca. 2 Monaten nach der Infusion auf Grad ≤ 2 und führten zudem nicht zu einer höheren Rate an schweren Infektionen. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist gut handhabbar. Infektionen und Neurologische Toxizität, als weitere charakteristische UESI einer CAR-T-Zelltherapie, traten in beiden Behandlungsarmen etwa gleichhäufig auf.

Insbesondere das schwerwiegende und schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) Zytokin-Freisetzungssyndrom trat in der Studie TRANSFORM im Liso-Cel-Arm lediglich bei 13,0 % bzw. 1,1 % der Patient:innen auf. Auch die schwerwiegende und schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) Neurologische Toxizität trat mit 5,4 % bzw. 13,0 % selten auf. Werden ergänzend die Gesamtraten der aufgetretenen schweren und schwerwiegenden UE sowie die charakteristischen UESI der CAR-T-Zelltherapie in den Studien PILOT und TRANS-CEND WORLD betrachtet, bestätigen diese die Ergebnisse der Studie TRANSFORM zur Verträglichkeit von Liso-Cel. Insgesamt zeigt sich für Liso-Cel ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares, bekanntes und gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches CAR-T-Zelltherapie charakteristische Nebenwirkungen umfasst, die jedoch überwiegend reversibel und nicht dauerhaft waren.

In der Gesamtschau ist damit ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber SoC für die Endpunktkategorie Verträglichkeit nicht belegt.

Zusammenfassende Bewertung von Liso-Cel gegenüber Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT (SoC)

In Anbetracht der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs sowie der vorgelegten Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit ergibt sich in der **Gesamtschau** ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT (SoC).

Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel

Die folgende Tabelle 4-2 stellt zusammenfassend die wesentlichen Studienergebnisse zu den Endpunkten dar, die in den Studien TRANSFORM und ZUMA-7 erhoben wurden und für die Ableitung des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel herangezogen werden.

Tabelle 4-2: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel auf Grundlage eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher sowie einer MAIC-Analyse der Studien TRANSFORM vs. ZUMA-7

| Endpunkt | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel (TRANSFORM vs. ZUMA-7) Effektschätzer [95-%-KI] p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Axicabtagen- Ciloleucel |
|--|---|--|
| Mortalität^a | | |
| Gesamtüberleben | HR: 1,023 [0,570; 1,835] 0,9403 | nicht belegt |
| Morbidität^a | | |
| Ereignisfreies Überleben | HR: 0,877 [0,536; 1,434] 0,6004 | nicht belegt |
| Progressionsfreies Überleben | HR: 0,816 [0,488; 1,367] 0,4401 | |
| Gesamtansprechen | RR: 1,073 [0,815; 1,411] 0,6167 | |
| Rate des kompletten Ansprechens | RR: 0,847 [0,595; 1,207] 0,3593 | |
| Verträglichkeit – UE-Gesamtraten^b | | |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) | RR: 0,949 [0,838; 1,074] 0,4056 | nicht belegt |
| SUE | RR: 0,887 [0,611; 1,286] 0,5257 | |
| Verträglichkeit – ausgewählte UESI^b | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom (als jegliches UE) ^c | OR: 0,09 [0,04; 0,18] < 0,0001 | beträchtlich |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom (als schweres UE, CTCAE Grad ≥ 3) ^c | OR: 0,09 [0,01; 0,75] 0,0257 | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom (als SUE) ^c | nicht berechnet | |
| Neurologische Toxizität (als jegliches UE) | RR: 0,335 [0,225; 0,498] < 0,0001 | erheblich |
| Neurologische Toxizität (als schweres UE, CTCAE Grad ≥ 3) | RR: 0,042 [0,005; 0,358] 0,0038 | |

| Endpunkt | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel (TRANSFORM vs. ZUMA-7) Effektschätzer [95-%-KI] p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Axicabtagen- Ciloleucel |
|---|---|--|
| Neurologische Toxizität (als SUE) | RR: 0,029 [0,003; 0,298] 0,0028 | |
| Infektionen (als schwere UE, CTCAE Grad \geq 3) | RR: 0,584 [0,251; 1,356] 0,2105 | nicht belegt |
| Infektionen (als jegliches UE und SUE) | Für die ZUMA-7 nicht dokumentiert und daher nicht vergleichbar. | |
| <p>a: Die Auswertung der Endpunkte zur Mortalität und Morbidität erfolgte auf Grundlage der ITT-Populationen b: Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte auf Grundlage den Safety-Populationen c: Dieses UESI wurde mit der unanchored MAIC-Analyse ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.6) Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse, UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p> | | |

Mortalität

Der indirekte Vergleich der ITT-Analysen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel im Gesamtüberleben. Es kann somit von einem vergleichbarem Gesamtüberleben von Patient:innen nach Behandlung mit Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel ausgegangen werden.

Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ist hinsichtlich der Mortalität damit nicht belegt.

Morbidität

Die Morbidität wurde im indirekten Vergleich von Liso-Cel (TRANSFORM) und Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-7) hinsichtlich des EFS, PFS sowie des Gesamtansprechens und der Rate des kompletten Ansprechens verglichen. Sowohl Liso-Cel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zeigen dabei deutliche Vorteile gegenüber dem gemeinsamen Brückenkomparator SoC (siehe vorherigen Abschnitt). Der Vergleich von Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel hinsichtlich des EFS, PFS, Gesamtansprechens und der Rate des kompletten Ansprechens zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede, was auf eine ähnliche Wirksamkeit hindeutet.

Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ist somit hinsichtlich der Morbidität nicht belegt.

Verträglichkeit

Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel zeigen im Hinblick auf die Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden UE eine vergleichbare Verträglichkeit. Allerdings treten die charakteristischen UESI für CAR-T-Zelltherapien unter Liso-Cel deutlich seltener auf als unter Axicabtagen-Ciloleucel. Im indirekten Vergleich von Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für das Zytokin-Freisetzungssyndrom und die Neurologische Toxizität: So kann in der MAIC-Analyse gezeigt werden, dass das Risiko für

das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (jeglichen Schweregrades) (**OR = 0,09 [95-%-KI: 0,04; 0,18], p < 0,0001**), sowie eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms (**OR = 0,09 [95-%-KI: 0,01; 0,75], p < 0,0257**) durch Liso-Cel statistisch signifikant jeweils um **91 %** reduziert werden. Ebenso reduziert Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel das Risiko für das Auftreten von jeglicher, schwerer und schwerwiegender Neurologischer Toxizität statistisch signifikant, gemessen an den hier berichteten RR, um **66,5 %**, **95,8 %** bzw. **97,1 %** (**RR = 0,335 [95-%-KI: 0,225; 0,498], p < 0,0001**; **RR = 0,042 [95-%-KI: 0,005; 0,358], p = 0,0038**; **RR = 0,029 [95-%-KI: 0,003; 0,298], p = 0,0028**).

Aufgrund der deutlichen Vorteile von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel beim Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndroms und der Neurologischen Toxizität, die jeweils relevante UE bei der Behandlung mit CAR-T-Zellen darstellen, besteht bezüglich dieser Endpunkte ein **beträchtlicher** bzw. **erheblicher** Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel.

Zusammenfassende Bewertung von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel

In Anbetracht der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs sowie der vorgelegten Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit ergibt sich in der **Gesamtschau** ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das AWG von Liso-Cel umfasst erwachsene Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, durch eine extrem schlechte Prognose gekennzeichnet sind, und in der Regel an ihrer Erkrankung versterben [1]. Frühere therapeutische Möglichkeiten vor Einführung der CAR-T-Zellen für dieses Patientenkollektiv waren hinsichtlich ihrer Wirksamkeit begrenzt und zeigten in der Regel nur niedrige Ansprechraten [2]. Entsprechend war die Chance auf Kuration sehr begrenzt. Für diese schwer zu behandelnden Hochrisikopatient:innen mit primärer Refraktärität bzw. Rezidiv innerhalb von 12 Monaten war u. a. eine Drei-Jahres-Überlebensrate von nur 39 % erwartbar und für Patient:innen mit besonders schlechter Prognose ein medianes Gesamtüberleben von nur 3 – 6 Monaten [2-4].

Mit Liso-Cel steht diesen Hochrisikopatient:innen jetzt eine hochwirksame Therapieoption mit kurativem Potenzial und einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil mit für eine CAR-T-Zelltherapie charakteristischen Nebenwirkungen, die jedoch überwiegend reversibel und nicht dauerhaft waren, zur Verfügung, die auch in einer breiten Patientenpopulation unabhängig von der Eignung für eine autoSZT eingesetzt werden kann.

Ein Zusatznutzen von Liso-Cel besteht sowohl gegenüber Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT (SoC) als auch gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel. Gegenüber SoC zeigt sich die signifikant verbesserte Wirksamkeit von Liso-Cel im Endpunkt EFS, der über die Ereignisse Tod, PD, Ausbleiben des Ansprechens und Beginn einer NAT erhoben wird. Die

Einzelkomponenten des EFS-Endpunkts bilden das Scheitern des kurativen Therapieansatzes vollumfänglich ab; insofern ist der Endpunkt in der vorliegenden Indikation patientenrelevant. Das Risiko für ein EFS-Ereignis und damit für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes kann durch Liso-Cel im Vergleich zum SoC um ca. **64 %** und damit **erheblich** reduziert werden. Für das PFS und das Ansprechen bestehen ebenfalls **erhebliche** Vorteile zugunsten von Liso-Cel.

Die Gesamtrate der schweren UE und SUE ist zwischen Liso-Cel und SoC vergleichbar. Bei den für die CAR-T-Zelltherapien charakteristischen UESI, die im AWG und bei der Therapie besonders relevant sind, zeigen sich zwischen Liso-Cel und SoC Unterschiede bezüglich des unter Liso-Cel-Behandlung auftretenden Zytokin-Freisetzungssyndroms und länger anhaltenden Zytopenien vom CTCAE Grad ≥ 3 . Beim Zytokin-Freisetzungssyndrom handelt es sich um eine für alle CAR-T-Zelltherapien bekannte Nebenwirkung dieser Behandlungsform. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist jedoch gut handhabbar. Infektionen und Neurologische Toxizität, als weitere charakteristische UESI einer CAR-T-Zelltherapie, traten in beiden Behandlungsarmen etwa gleichhäufig auf. Das gut handhabbare Sicherheitsprofil von Liso-Cel wird von der Auswertung der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD unterstützt, wodurch sich für Liso-Cel insgesamt ein erwartbares und gut handhabbares Sicherheitsprofil ableiten lässt.

Vergleiche zur Wirksamkeit von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel zeigen keine signifikanten Unterschiede, was auf eine ähnliche Wirksamkeit hindeutet. Statistisch signifikante Unterschiede bestehen aber sehr wohl bei den Auswertungen zur Verträglichkeit. Beim Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndroms (jegliches und schweres) und der Neurologischen Toxizität (jegliche, schwerwiegende und schwere) zeigen sich deutliche, statistisch signifikante Vorteile von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel vom Ausmaß **beträchtlich** bzw. **erheblich** mit einer Risikoreduktion bzw. Reduktion der Wahrscheinlichkeit für diese UESI zwischen ca. **67 %** bis **91 %**.

Insgesamt entsprechen die beobachteten Effekte durch das verbesserte Sicherheitsprofil bei vergleichbarer Wirksamkeit, unabhängig von einer Eignung für eine autoSZT, gegenüber der zVT Axicabtagen-Ciloleucel einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Aus diesem Grund besteht für alle Patient:innen im AWG in der **Gesamtschau** ein **Hinweis** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Liso-Cel **gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel**. Zusätzlich zeigt Liso-Cel eine sehr gute Wirksamkeit im direkten Vergleich gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT), woraus sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Liso-Cel **gegenüber Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT** ergibt.

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.

In der vorliegenden Nutzenbewertung soll das Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, im Vergleich zur zVT anhand von patientenrelevanten Endpunkten untersucht werden.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Ergebnisse aus der pivotalen RCT JCAR017-BCM-003 (TRANSFORM) sowie den supportiven einarmigen Studien TRANSCEND-NHL-017006 (PILOT) und JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD) herangezogen. Für einen indirekten Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel über einen gemeinsamen Brückenkomparator wird die RCT KTE-C19-107 (ZUMA-7) herangezogen, die die Zulassung von Axicabtagen-Ciloleucel im entsprechenden Anwendungsgebiet begründete.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden konkretisiert:

Patientenpopulation

Für eine Behandlung mit Liso-Cel kommen erwachsene Patienten in Frage, mit einem DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind [5].

Intervention

Der Therapie mit Liso-Cel geht eine Leukapherese voraus, das heißt die Gewinnung von Leukozyten, die für die patientenindividuelle Herstellung von Liso-Cel erforderlich sind. Falls notwendig, können Patient:innen während der Herstellung von Liso-Cel zur Krankheitskontrolle eine Bridging-Chemotherapie, bestehend aus einem protokollkonformen Salvage-Regime erhalten. Die Vorbehandlung startet mit einer LDC mit Fludarabin (intravenös [i.v.] 30 mg/m²/Tag) und Cyclophosphamid (i.v. 300 mg/m²/Tag) an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Zwei bis sieben Tage nach Abschluss der LDC wird Liso-Cel einmalig als autologe Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR)-T-Zelltherapie mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen infundiert, wobei jede Liso-Cel-Dosis CD8+- und CD4+ CAR-positiven lebensfähige T-Zellen enthält. Zur Minimierung des Risikos von Infusionsreaktionen erfolgt etwa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion eine Vorbehandlung mit Paracetamol (500 – 650 mg peroral [p.o.]) und Diphenhydramin (25 – 50 mg, i.v. oder p.o.) oder einem anderen H1-Antihistaminikum.

Vergleichstherapie

Die zVT für das vorliegende Dossier umfasst Axicabtagen-Ciloleucel. Gemäß der aktuellsten Leitlinie sollten Patient:innen mit einem DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebiets, eine CAR-T-Zelltherapie (Axicabtagen-Ciloleucel oder Liso-Cel) erhalten [6]. Somit sollte für alle Patient:innen, welche primär refraktär sind oder ein frühes Rezidiv erleiden, die Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie in Betracht gezogen werden.

Da der frühere Therapiestandard (SoC) – Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT – vom G-BA im Jahr 2021 als zweckmäßig betrachtet wurde und mit der pivotalen Liso-Cel-Studie TRANSFORM direkt vergleichende Evidenz hierzu vorliegt, wird diese Evidenz ebenfalls dargestellt.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte im vorliegenden AWG. Diese umfassen die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Studientypen

Die Nutzenbewertung basiert primär auf randomisierten kontrollierten Studien TRANSFORM und ZUMA-7, die für einen über einen gemeinsamen Brückenkomparator adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher genutzt werden. Ergänzt wird die Nutzenbewertung durch Evidenz aus einarmigen Studien TRANSCEND WORLD und PILOT 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.

Um relevante Studien für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich der Patientenpopulation, der Intervention, des Komparators, der erhobenen Endpunkte, des Studiendesigns und des Publikationstyps definiert. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in den beiden folgenden Tabellen. Studien, die die genannten Kriterien nicht erfüllen, wurden ausgeschlossen.

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung bezieht sich auf das gemäß Zulassung definierte AWG von Liso-Cel. Die aufgeführten Selektionskriterien wurden dementsprechend gewählt.

Kriterien für den Ein- und Ausschluss von RCT zu Liso-Cel mit Axicabtagen-Ciloleucel als Komparator

Die Kriterien für den Einschluss von RCT mit Liso-Cel sind in Tabelle 4-3 aufgeführt. Das Selektionskriterium 1 (Patientenpopulation) umfasst die relevante Patientenpopulation gemäß Zulassung von Liso-Cel. Die zu untersuchende Intervention (Selektionskriterium 2) entspricht der Dosierung und Darreichungsform gemäß Fachinformation von Liso-Cel [5]. Der Komparator (Selektionskriterium 3) ist Axicabtagen-Ciloleucel als zVT. Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien sollten entsprechend Selektionskriterium 4 (Endpunkte) mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus einer der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit berichten. Es wurden nach Selektionskriterium 5 (Studiendesign) ausschließlich RCT berücksichtigt. Das Selektionskriterium 6 (Publikationstyp) umfasst nur Studien, deren Ergebnisse als Studienbericht, Volltextpublikation oder Registereintrag mit umfassendem Ergebnisbericht in Deutsch oder Englisch verfügbar sind. Dies ermöglicht eine adäquate Bewertung des Zusatznutzens.

Tabelle 4-3: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien (RCT) zu Liso-Cel mit Axicabtagen-Ciloleucel als zVT

| Kategorie | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|------------------------------|---------------------|--|---------------------|--|
| Patientenpopulation | E1 | Erwachsene Patienten mit eDLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. | A1 | Population nicht wie in E1 definiert |
| Prüfintervention | E2 | Infusion von Liso-Cel autologen CAR-T-Zellen mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen | A2 | Intervention nicht wie in E2 definiert |
| Vergleichsintervention | E3 | Axicabtagen-Ciloleucel | A3 | Vergleichsintervention nicht wie in E3 definiert |
| Patientenrelevante Endpunkte | E4 | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit) | A4 | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet |
| Studiendesign | E5 | RCT | A5 | Studiendesign nicht wie in E5 definiert |
| Publikationstyp | E6 | Studienbericht, Volltextpopulation oder Registereintrag mit umfassendem Ergebnisbericht in Deutsch oder Englisch | A6 | Publikationstyp nicht wie in E6 definiert |

Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-cell lymphoma); E: Einschlusskriterium; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (Follicular lymphoma grade 3B); HBCL: hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-grade B-cell lymphoma); HDCT: Hochdosischemotherapie; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary mediastinal large B-cell lymphoma); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)

Bei dieser Suche unter der Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-3 wurde keine direkt vergleichende Studie für Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel identifiziert.

Kriterien für den Einschluss von RCT mit Liso-Cel

Die Kriterien für den Einschluss von RCT mit Liso-Cel sind in Tabelle 4-3 aufgeführt. Das Selektionskriterium 1 (Patientenpopulation) umfasst die relevante Patientenpopulation gemäß Zulassung von Liso-Cel. Die zu untersuchende Intervention (Selektionskriterium 2) entspricht der Dosierung und Darreichungsform gemäß Fachinformation von Liso-Cel [5]. Für den Komparator (Selektionskriterium 3) wird keine Einschränkung vorgenommen. Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien sollten entsprechend Selektionskriterium 4 (Endpunkte) mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus einer der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit berichten. Es wurden nach Selektionskriterium 5 (Studiendesign) ausschließlich RCT berücksichtigt. Das Selektionskriterium 6 (Publikationstyp) umfasst nur Studien, deren Ergebnisse als Studienbericht, Volltext-

publikation oder Registereintrag mit umfassendem Ergebnisbericht in Deutsch oder Englisch verfügbar sind. Dies ermöglicht eine adäquate Bewertung des Zusatznutzens.

Tabelle 4-4: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien (RCT) zu Liso-Cel

| Kategorie | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|---|---------------------|---|---------------------|--|
| Patientenpopulation | E1 | Erwachsene Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. | A1 | Population nicht wie in E1 definiert |
| Prüfintervention | E2 | Infusion von Liso-Cel autologen CAR-T-Zellen mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen | A2 | Intervention nicht wie in E2 definiert |
| Vergleichsintervention | E3 | Keine Einschränkung | A3 | Keine |
| Patientenrelevante Endpunkte | E4 | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit) | A4 | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet |
| Studiendesign | E5 | RCT | A5 | Studiendesign nicht wie in E5 definiert |
| Publikationstyp | E6 | Studienbericht, Volltextpopulation oder Registereintrag mit umfassendem Ergebnisbericht in Deutsch oder Englisch | A6 | Publikationstyp nicht wie in E6 definiert |
| Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-cell lymphoma); E: Einschlusskriterium; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (Follicular lymphoma grade 3B); HBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-grade B-cell lymphoma); HDCT: Hochdosischemotherapie; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary mediastinal large B-cell lymphoma); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | | | |

Bei dieser Suche wurde unter Anwendung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien die Studie TRANSFORM identifiziert, in dieser wird Liso-Cel mit SoC verglichen, sodass diese Therapie in einem indirekten Vergleich als Brückenkompator verwendet werden kann. Im nächsten Schritt werden Studien gesucht, welche die zVT Axicabtagen-Ciloleucel mit dem Brückenkompator SoC vergleichen.

Kriterien für den Einschluss von RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel für einen indirekten Vergleich

Da keine direkt vergleichende RCT mit Liso-Cel versus Axicabtagen-Ciloleucel gefunden wurde, wurde separat nach RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher gesucht. Die Kriterien für die Selektion nach RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel für einen indirekten Vergleich mit Liso-Cel sind in Tabelle 4-5 aufgeführt. Das Selektionskriterium 1 (Patientenpopulation) umfasst die relevante Patientenpopulation gemäß Zulassung von Liso-Cel. Die zu untersuchende Intervention (Selektionskriterium 2) entspricht

der Dosierung und Darreichungsform gemäß Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel [7]. Der Komparator (Selektionskriterium 3) ist in diesem Fall der Brückenkomparator SoC. Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien sollten entsprechend Selektionskriterium 4 (Endpunkte) mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus einer der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit berichten. Es wurden nach Selektionskriterium 5 (Studiendesign) ausschließlich RCT berücksichtigt. Das Selektionskriterium 6 (Publikationstyp) umfasst nur Studien, deren Ergebnisse in Deutsch oder Englisch verfügbar sind. Es wurden bewusst keine Einschränkungen auf Volltexte vorgenommen, damit eine möglichst breite Evidenz zu Axicabtagen-Ciloleucel identifiziert werden konnte. Dies ermöglicht eine adäquate Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel in einem indirekten Vergleich.

Tabelle 4-5: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien (RCT) zu Axicabtagen-Ciloleucel

| Kategorie | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|---|---------------------|--|---------------------|--|
| Patientenpopulation | E1 | Erwachsene Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. | A1 | Population nicht wie in E1 definiert |
| Prüfintervention | E2 | Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel autologen CAR-T-Zellen in einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht mit maximal 2×10^8 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen | A2 | Intervention nicht wie in E2 definiert |
| Vergleichsintervention | E3 | SoC | A3 | Vergleichsintervention nicht wie in E3 definiert |
| Patientenrelevante Endpunkte | E4 | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit) | A4 | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet |
| Studiendesign | E5 | RCT | A5 | Studiendesign nicht wie in E5 definiert |
| Publikationstyp | E6 | Jegliche Publikationen in Deutsch oder Englisch | A6 | Publikationstyp nicht wie in E6 definiert |
| Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-cell lymphoma); E: Einschlusskriterium; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (Follicular lymphoma grade 3B); HBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-grade B-cell lymphoma); HDCT: Hochdosischemotherapie; kg: Kilogramm; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary mediastinal large B-cell lymphoma); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | | | |

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.

Suche nach direktvergleichenden RCT für Liso-Cel mit der zVT

Um relevante RCT mit Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel zu identifizieren, wurden am 27.04.2023 die Datenbanken EMBASE, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®) und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) in Ovid entsprechend der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung und den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchsucht.

Die Suchstrategien wurden jeweils an die einzelnen Datenbanken angepasst. Es wurden keine zeitlichen Einschränkungen bei der Recherche vorgenommen. Die Suchstrategien sind jeweils in Anhang 4-A dokumentiert.

Suche nach Studien für Liso-Cel

Um relevante RCT mit Liso-Cel zu identifizieren, wurden am 27.04.2023 die Datenbanken EMBASE, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®) und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) in Ovid entsprechend der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung und den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchsucht.

Die Suchstrategien wurden jeweils an die einzelnen Datenbanken angepasst. Es wurden keine zeitlichen Einschränkungen bei der Recherche vorgenommen. Die Suchstrategien sind jeweils in Anhang 4-A dokumentiert.

Suche nach RCT für den indirekten Vergleich

Zusätzlich wurde am 27.04.2023 eine systematische Recherche nach RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel als Grundlage für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) in Ovid entsprechend der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung und den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchsucht.

Die Suchstrategien wurden jeweils an die einzelnen Datenbanken angepasst. Es wurden keine zeitlichen Einschränkungen bei der Recherche vorgenommen. Die Suchstrategien sind jeweils 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/arzneimittel-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.

Es wurde am 27.04.2023 in den öffentlichen Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie über das Internationale Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal nach klinischen Studien mit Liso-Cel analog zur bibliografischen Recherche für Studien von Liso-Cel gesucht und am 27.04.2023 nach Studien mit Axicabtagen-Ciloleucel für den indirekten Vergleich nach Bucher gesucht. Die Suchstrategien wurden jeweils an die einzelnen Register angepasst. Außerdem wurden bei den Recherchen keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Die durchgeführten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Darüber hinaus wurden am 27.04.2023 die folgenden Studiendatenbanken nach Einträgen von Ergebnisberichten der bereits identifizierten Studien gesucht.

- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>)

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

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

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.

Die Internetseite des G-BA wurde am 27.04.2023 nach veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren durchsucht, um weitere Informationen zu den im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und/oder der Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken als relevant identifizierten Studien durchsucht.

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, 0 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die Recherche in Literaturdatenbanken und Registern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels bzw. ihres Abstracts anhand des Vier-Augen-Prinzips von zwei voneinander unabhängigen Reviewern nach den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes geprüft und bei Relevanz eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant eingestuft hatte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und die Relevanz anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung final bewertet. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen der bibliografischen Literaturrecherche sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrunds im Anhang 4-C dokumentiert. Innerhalb der bibliografischen Literaturrecherche wurden nach Entfernung der Duplikate nicht relevante Publikationen durch Titel- und Abstract-Screening anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Publikationen, die in diesem Schritt nicht eindeutig bewertet werden konnten, wurden im Volltext-Screening untersucht und dann ein- oder ausgeschlossen.

Die Selektion der Suchergebnisse aus Studienregistern wurde ebenfalls nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien vollzogen. Die Selektion relevanter Studien erfolgte für jedes Studienregister einzeln. Die ausgeschlossenen Studien wurden unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrunds im Anhang 4-D dokumentiert.

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.

Die für die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossenen, relevanten Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft anhand der zur Verfügung stehenden Informationen (Studienunterlagen) bewertet wie z. B. CSR, Studienprotokolle und SAP, Publikationen und Registereinträge. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die eingeschlossenen Studien erfolgte sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch. In einem ersten Schritt wurde auf Studienebene das Verzerrungspotenzial anhand endpunktübergreifender Aspekte bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patient:innen sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Basierend auf den Einzelaspekten wurde das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Dabei gelten einarmige Studien potenziell als hoch verzerrt. Bei einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist davon auszugehen, dass auch die Endpunkte hoch verzerrt sind, sodass auch hier, begründete Fälle ausgenommen, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ vorgenommen wurde. Eine Einteilung als niedrig wurde vorgenommen, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die die Beurteilung in einer qualitativen Weise verändern würden. Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde im zweiten Schritt für jeden Endpunkt einzeln das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene gemäß den folgenden Aspekten geprüft:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber:innen
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

In Ausnahmefällen kann das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene trotz hoher Verzerrung auf Studienebene „niedrig“ sein. Solche Fälle bedürften einer entsprechenden Begründung.

Die Einstufungen der Verzerrungspotenziale auf Studien- und Endpunktebene dienen der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Bewertung von deren Aussagesicherheit. Ein Ausschluss von Ergebnissen ausschließlich aufgrund eines hohen Verzerrungspotenzials fand nicht statt. Eine detaillierte Bewertung der Verzerrungspotenziale ist in Anhang 4-F dargestellt.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte ausschließlich für RCT. Das Fehlen einer Kontrollgruppe bei Nicht-RCT, führte zu einer Herabstufung bei der Bewertung der Aussagesicherheit. Nicht-vergleichende Studien wurden herangezogen, um Aussagen über den Nutzen von Liso-Cel zu unterstützen oder zu vervollständigen.

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.

Die Darstellung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der Empfehlungen des CONSORT-Statements 2010 (Items 2b bis 14, für RCT) bzw. des TREND-Statements (für nicht-randomisierte einarmige Studien), welche Angaben zur Methodik (Studienhypothese, Teilnehmerselektion, Intervention und Behandlung im Kontroll-Arm, Endpunkte, Randomisierung, Verblindung und statistische Annahmen) und den Ergebnissen (Patientenfluss, Rekrutierung) der Studien enthält. Eine detaillierte Beschreibung

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.

befindet sich in Anhang 4-E zusammen mit einer Veranschaulichung des Patientenflusses der eingeschlossenen Studien mittels eines Flow-Charts.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Vorbemerkung zur Beschreibung der Ergebnisse der Einzelstudien

Im vorliegenden Dossier soll der Wirkstoff Liso-Cel für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, mit der für die Gesamtpopulation relevanten zVT Axicabtagen-Ciloleucel (siehe Abschnitt 4.2.1) verglichen werden. Dafür werden zunächst die Ergebnisse des primären Datenschnitts der RCT TRANSFORM zur Ableitung des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber SoC dargestellt. Diese Therapie wurde Ende 2021 vom G-BA, als ehemaliger Therapiestandard, als zVT festgelegt und ist der Brückenkompator im indirekten Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel. Anschließend wird Liso-Cel mit Axicabtagen-Ciloleucel indirekt über den Brückenkompator SoC mit dem primären Datenschnitt der Studie ZUMA-7 verglichen. Dieser Bucher-Vergleich wird durch eine anchored MAIC-Analyse unterstützt, d. h. einen adjustierten indirekten Vergleich (über den gemeinsamen Brückenkompator SoC) nach vorherigem Matching und einer Gewichtung ähnlich der inversen Propensity-Score-Gewichtung [8, 9]. Zusätzlich werden die Ergebnisse der primären Datenschnitte der einarmigen Studien PILOT und TRANSCEND WORLD als ergänzende Evidenz dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte

4.2.5.2.2.1 Patientencharakteristika innerhalb der Studie TRANSFORM

In die RCT TRANSFORM wurden erwachsene Patient:innen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL, THRBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, eingeschlossen. Eingeschlossene Patient:innen wurden anhand der folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn (aufgenommen zur Baseline, sofern nicht anders angegeben) charakterisiert:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Altersgruppe (< 65, ≥ 65 bis < 75, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Konsolidierte Abstammung (asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch, weiß)
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch)
- Body Mass Index (BMI [kg/m²])
- Body Surface Area (BSA [m²])
- Region (Europa, USA, Japan)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- ECOG Performance Status (PS) bei Baseline (0, ≥ 1)
- EKG (normal, abnormal [nicht klinisch signifikant, klinisch signifikant])
- MMSE absoluter Wert
- MMSE-Bewusstseinslevel (aufmerksam/ansprechbar, müde, benommen, komatös/nicht ansprechbar)
- Neurologische Untersuchung (normal, abnormal)
- Einsekundenkapazität (FEV1 [%])
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF [%])
- LVEF-Gesamtinterpretation (normal, abnormal [nicht klinisch signifikant, klinisch signifikant])
- Sauerstoffsättigung (%)

- Pulsfrequenz (Schläge/min)
- Kreatinin-Clearance beim Screening (mL/min)
- Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)-Typ [DLBCL, HGBCL mit MYC und BCL2 und/oder BCL6 Rearrangements mit DLBCL-Histologie, PMBCL, THRBCL, FL3B gemäß WHO 2016 Klassifikation
- DLBCL-NOS Subtyp (de novo, tiNHL)
- DLBCL-Subtyp basierend auf dem Zellursprung (Germinal Center B-cell [GCB], Activated B-cell [ABC]/Non-GCB)
- NHL-Typ basierend auf der chromosomalen Translokation (DHL/THL, DHL, THL, Non-DHL/THL)
- DLBCL-Vorgeschichte aus tiNHL (tFL, transformiertes Marginalzonenlymphom [tMZL], splenisches MZL, nodales MZL vom MALT (Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe)-Typ, extranodales MZL vom MALT-Typ, andere)
- Immunhistochemischer Expressionsstatus basierend auf dem Zentrallabor (MYC-, BCL2-, BCL6-Translokation und -Rearrangement)
- Zeit von der Anfangsdiagnose bis zur Randomisierung (Monate)
- Zeit von Beginn der letzten systemischen Therapie bis zur Randomisierung (Monate)
- Zeit vom letzten Rezidiv bis zur Randomisierung (Monate)
- Zeit vom Eintreten des kompletten Ansprechens innerhalb der Erstlinientherapie bis zum Rezidiv (Monate)
- Summe des Produkts aus senkrechten Durchmessern (sum of product of perpendicular diameters, SPD) (cm²)
- SPD-Gruppen (≤ 50 cm², > 50 cm²)
- Laktatdehydrogenase (LDH) (< 500 U/L, ≥ 500 U/L)
- Knochenmarkbefall (ja, nein, unbekannt)
- Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) (ja, nein)
- B-Symptomatik (ja, nein)
- Anzahl der extranodalen Manifestationen beim DLBCL

- Altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (Age-Adjusted International Prognostic Index, AAIPI) zum Diagnosezeitpunkt (niedriges Risiko, niedrig-intermediäres Risiko, hoch-intermediäres Risiko, hohes Risiko)
- Sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (Secondary Age-Adjusted International Prognostic Index, sAAIPI)
- sAAIPI-Gruppen (0 oder 1, 2 oder 3)

Krankheitsstatus

- Status des vorherigen Ansprechens (refraktär, rezidiert)
- Ann-Arbor-Stadium (I, II, III, IV)
- Status des vorherigen Ansprechens auf die Chemotherapie (chemorefraktär, chemosensitiv)
- Bestes Ansprechen auf die Erstlinientherapie (CR, partielles Ansprechen [partial response, PR] oder stabile Erkrankung [stable disease, SD], Fortschreitende Erkrankung [progressive disease, PD])

Darüber hinaus wurde die Studienpopulation beschrieben anhand der Zahl der Patienten mit

- Crossover im Studienverlauf (Crossover zu Liso-Cel; Kein Crossover zu Liso-Cel)
- Bridging Therapie während der Herstellung von Liso-Cel (nur für den Liso-Cel-Arm)

4.2.5.2.2.2 Patientencharakteristika innerhalb der Studie ZUMA-7

In der RCT ZUMA-7 wurden erwachsene Patient:innen mit primär refraktärem oder innerhalb von 12 Monaten rezidiertem DLBCL NOS, tFL, HGBCL mit oder ohne MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements, THRBCL, DLBCL assoziiert mit einer chronischen Entzündung, primär kutanem DLBCL der unteren Extremitäten („leg-type“) oder EBV-positivem DLBCL eingeschlossen. Eingeschlossene Patient:innen wurden anhand der folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn charakterisiert:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Altersgruppe (< 65, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch)

- Konsolidierte Abstammung (asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch, weiß, amerikanische Indianer:innen oder Ureinwohner:innen Alaskas, Ureinwohner:innen Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln)
- Region (Nordamerika, Europa, Israel, Australien)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- ECOG-PS (0, 1)
- sAAIPI-Gruppen (0 oder 1, 2 oder 3)
- DLBCL-Subtyp basierend auf dem Zellursprung (GCB, ABC/Non-GCB)
- NHL-Typ gemäß Zentrallabor (DLBCL NOS, HGBCL NOS oder HGBCL mit oder ohne MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements)
- NHL-Typ basierend auf der chromosomalen Translokation (DHL oder THL, Double expressor Lymphom, MYC Rearrangement)
- B-Symptomatik (ja, nein)
- Extranodale Erkrankung (ja, nein)
- Bulky Disease (ja, nein)
- Knochenmarkbefall (ja, nein)
- NHL-Typ gemäß Investigator:in (DLBCL NOS, THRBCL, Epstein-Barr-Virus (EBV)-positives DLBCL, primär kutanes DLBCL der unteren Extremität (leg type), DLBCL transformiert aus FL (tFL), HGBCL mit oder ohne MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements)

Krankheitsstatus

- Bestes Ansprechen auf die Erstlinientherapie (CR, PR, SD oder PD)
- Status des vorherigen Ansprechens (refraktär, rezidiert ≤ 6 Monate nach der Erstlinientherapie, rezidiert > 6 und ≤ 12 Monate nach der Erstlinientherapie)
- Ann-Arbor-Stadium (I, II, III, IV)

4.2.5.2.2.3 Patientenrelevante Endpunkte in den Studien TRANSFORM und ZUMA-7

Die in der RCT TRANSFORM erhobenen und als patientenrelevant eingestuften Endpunkte sind im Folgenden beschrieben (siehe Tabelle 4-6) und werden für die Nutzenbewertung

herangezogen. Sie gliedern sich entsprechend der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit auf.

Tabelle 4-6: Für die Nutzenbewertung herangezogene, patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Studie TRANSFORM

| Endpunkt-kategorie | Endpunkt |
|---------------------------|---|
| Mortalität | Gesamtüberleben |
| Morbidität | Ereignisfreies Überleben |
| | Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechen • Komplettes Ansprechen • Dauer des Ansprechens |
| | Progressionsfreies Überleben |
| | Symptomatik erhoben anhand der 3 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerz) und der 6 einzelnen Symptom-Items (Appetitlosigkeit, Durchfall, Dyspnoe, Verstopfung, Schlaflosigkeit, finanzielle Schwierigkeiten) des Fragebogens EORTC QLQ-C30 |
| | Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-VAS |
| Lebensqualität | Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben anhand der 5 Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie der Globalen Skala Gesundheitszustand und Lebensqualität |
| | Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der FACT-LymS |

| Endpunkt-kategorie | Endpunkt | | |
|------------------------------------|---|---|---|
| Verträglichkeit | Unerwünschte Ereignisse werden als TEAE erfasst ^{a,b} : | | |
| | UE | Typen | Subkategorien |
| | UE | <ul style="list-style-type: none"> Jegliche UE Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Schwerwiegende UE | <ul style="list-style-type: none"> Gesamtraten Aufteilung nach SOC und PT |
| UE von speziellem Interesse (UESI) | <ul style="list-style-type: none"> Jegliche UESI Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) Schwerwiegende UESI | <ul style="list-style-type: none"> Zytokin-Freisetzungssyndrom Neurologische Toxizität Infusionsbezogene Reaktion Makrophagenaktivierungssyndrom Tumorlysesyndrom Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) Hypogammaglobulinaemie Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) Sekundäre Malignität COVID-19-Ereignisse | |

a: Bei Patient:innen, die nach der Liso-Cel-Infusion mit einer neuen antineoplastischen Therapie beginnen, sollten alle UE und die damit verbundenen Begleitmedikationen bis 90 Tage nach der Liso-Cel-Infusion oder 30 Tage nach Beginn der neuen antineoplastischen Therapie erfasst werden, je nachdem, was zuletzt eintritt.

b: Bei Patient:innen, die eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC), aber nicht Liso-Cel erhalten, sollten alle UE und die damit verbundenen Begleitmedikationen bis 30 Tage nach der letzten LDC-Dosis erfasst werden.

Abkürzungen: CR: complete response; CRR: complete response rate; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: duration of response; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma subscale; PD: progressive disease; PR: partial response; PT: Bevorzugte Begriffe (preferred terms); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: treatment-emergent adverse event; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse

Die in der RCT ZUMA-7 erhobenen, als patientenrelevant eingestuft und für den indirekten Vergleich mit der Studie TRANSFORM genutzten Endpunkte sind im Folgenden beschrieben (siehe Tabelle 4-7). Sie gliedern sich entsprechend der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit auf.

Tabelle 4-7: Für die Nutzenbewertung herangezogene, patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Studie ZUMA-7

| Endpunkt-kategorie | Endpunkt |
|--------------------|--------------------------|
| Mortalität | Gesamtüberleben |
| Morbidität | Ereignisfreies Überleben |

| Endpunkt kategorie | Endpunkt | | |
|--|---|--|---|
| | Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechen • Komplettes Ansprechen | | |
| | Progressionsfreies Überleben | | |
| Verträglichkeit | Unerwünschte Ereignisse werden als TEAE erfasst: | | |
| | UE | Typen | Subkategorien |
| | UE | <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UE | <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten • Aufteilung nach SOC und PT |
| UE von speziellem Interesse (UESI) | <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UESI • Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UESI | <ul style="list-style-type: none"> • Neurologische Toxizität • Zytokin-Freisetzungssyndrom • Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) • Hypogammaglobulinaemie • Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | |
| Abkürzungen: CR: complete response; CRR: complete response rate; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: duration of response; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma subscale; ORR: overall response rate; PD: progressive disease; PR: partial response; PT: Bevorzugte Begriffe (preferred terms); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: treatment-emergent adverse event; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse | | | |

4.2.5.2.2.4 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte

Im Folgenden wird die Patientenrelevanz und Validität der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte erläutert und anschließend deren Operationalisierung in der Studie TRANSFORM sowie in der Studie ZUMA-7 (falls zutreffend) beschrieben.

Mortalität

Gesamtüberleben (overall survival, OS)

Patientenrelevanz

Das OS zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten und gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt [10]. Er kann verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden [11]. Daher wird das OS als der zuverlässigste Endpunkt in der Onkologie beschrieben. Als zentrales Therapieziel bei der Behandlung der aggressiven B-Zell-NHL und aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für die Patient:innen, stellt die Verlängerung des Überlebens einen patientenrelevanten Nutzen dar [12-14].

Validität

Das Gesamtüberleben stellt einen etablierten Endpunkt dar, der als uneingeschränkt valide einzustufen ist.

Operationalisierung des OS innerhalb der Studie TRANSFORM

Operationalisiert wurde das OS als die Zeitspanne von Randomisierung bis zum Tod der Patient:innen, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der ITT-Population mittels Ereigniszeitanalyse. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse am Leben oder „lost-to-follow-up“ sind, werden mit dem Datum des letzten Kontakts zensiert.

Folgende präspezifizierte Analysen wurden durchgeführt, um einer möglichen Verzerrung des Behandlungseffekts durch das Crossover in den Interventionsarm zu begegnen:

- Two-stage-Weibull-Modell und
- RPSFT-Modell

Operationalisierung des OS innerhalb der Studie ZUMA-7

In der Studie ZUMA-7 wurde das OS operationalisiert als die Zeitspanne von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der ITT-Population (in der Studie ZUMA-7 als Full-Analysis-Set bezeichnet) mittels Ereigniszeitanalyse. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse am Leben oder „lost-to-follow-up“ sind, werden mit dem Datum des letzten Kontakts zensiert.

Morbidität

Als morbiditätsbezogene klinische Wirksamkeitsparameter wurden die Endpunkte ereignisfreies Überleben (event-free survival, EFS), progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS), Ansprechen und die Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) sowie der Gesundheitszustand gemessen anhand der Visual Analogue Scale des Fragebogens EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) für die Beurteilung herangezogen.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Patientenrelevanz

Beim EFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität (Ansprechen), der die Ereignisse „Tod“, „Ausbleiben eines Ansprechens“ und „Rezidiv nach Erreichen eines Ansprechens“ umfasst. Das Ereignis „Tod“ ist als solches unbestritten patientenrelevant. Liso-Cel wird mit einer kurativen Intention eingesetzt. Rezidive und das Nicht-Erreichen eines Ansprechens stellen ein unmittelbares Scheitern der kurativen Behandlung dar und sind dementsprechend klar patientenrelevant. Bei der Zweitlinientherapie in der vorliegenden Indikation wird ein PR oder CR angestrebt, um eine Heilung erzielen zu können. Dabei kommt dem PR klinisch eine ähnliche Bedeutung für das Ansprechen auf die Therapie und somit der Voraussetzung für eine Heilung zu wie dem CR

[15]. Wird kein Ansprechen erreicht, gilt die Behandlung als gescheitert. Da diese Patient:innen in der Regel nicht vom SoC profitieren, werden sie diesem Therapieregime nicht zugeführt und haben daher keine Heilungschancen mehr in der zweiten Therapielinie [16, 17]. Dies wurde im Nutzenbewertungsverfahren zu Tisagenlecleucel (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530) vom G-BA bereits dargelegt [18]. Das Ansprechen wird dabei mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und Computertomographie (CT) erfasst. Diese bildgebenden Verfahren sind allgemein zur Beurteilung des Ansprechens von Krebspatient:innen auf die Therapie anerkannt [19]. Wird im Rahmen der Induktionstherapie (mit SoC) kein PR oder CR oder nach der HDCT kein CR erreicht, muss umgehend eine neue Therapie durchgeführt werden, um weiterhin ein kuratives Behandlungsziel anzustreben. Damit bilden die im EFS-Endpunkt abgebildeten Ereignisse (Nichterreichen eines Ansprechens, Rezidiv der Erkrankung nach erreichtem Ansprechen oder Tod ohne Rezidiv) das Scheitern des kurativen Therapieansatzes vollumfänglich ab. Dies ist gemäß der Einschätzung des G-BA patientenrelevant [20]. Die Wahl und Operationalisierung des Endpunkts EFS wird ebenfalls von der EMA unterstützt [21, 22].

Validität

Die Bewertung des EFS auf Grundlage des Ansprechens basiert auf den standardisierten Kriterien der international anerkannten Lugano-Klassifikation, durch welche die Validität gegeben ist. Die weiter unten beschriebene Operationalisierung basiert auf objektiven Kriterien und bildet unmittelbar ein Scheitern der Liso-Cel- bzw. der Kontrolltherapie ab. Als kombinierter Endpunkt erfüllt das EFS alle vom IQWiG definierten Anforderungen, um für die Nutzenbewertung herangezogen werden zu können [14]. Alle im EFS zusammengefassten Einzelereignisse sind von ähnlicher Schwere und werden von der Therapie gleichermaßen beeinflusst. Aufgrund dessen und auch aufgrund der a-priori-Definition des Endpunkts vor Studienbeginn sind die Operationalisierung sowie die Auswertung als valide zu betrachten.

Operationalisierung des EFS in der Studie TRANSFORM

Der Endpunkt EFS ist in der Studie TRANSFORM ein zusammengesetzter Endpunkt, der die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten eines der folgenden patientenrelevanten Ereignisse beschreibt (je nachdem, was zuerst eintritt):

- Tod beliebiger Ursache
- PD
- Ausbleiben des Ansprechens (CR oder PR wird nicht erreicht) bis Woche 9 nach der Randomisierung
- Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (NAT) aufgrund von Wirksamkeitsbedenken

Das Nicht-Erreichen einer CR oder PR wurde für den Kontrollarm nach 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie (ca. 9 Wochen nach der Randomisierung) und für den Liso-Cel-Arm 5 Wochen nach der Liso-Cel-Infusion bewertet. Der Beginn einer NAT basierte auf deren Startzeitpunkt, der Einschätzung des ärztlichen Fachpersonals und deren Gründen dafür. Hinsichtlich des Beginns einer NAT ist hervorzuheben, dass ebenfalls die Patient:innen, die eine neue Therapie mit Liso-Cel über ein Crossover beginnen als Patient:innen mit einer NAT gewertet werden. Der Beginn einer NAT wird als ein Event gezählt, da eine Ablehnung der NAT unweigerlich mit einer Progression einhergeht, womit der kurative Ansatz gescheitert wäre. Daher wird der Start einer NAT auf Grund seiner Patientenrelevanz in der Operationalisierung berücksichtigt.

Bei der Behandlung in der vorliegenden Indikation ist auch die frühe Erfolgskontrolle der Therapie nach bereits 9 Wochen essenziell. Wird während der 9-wöchigen Induktionstherapie kein Ansprechen erreicht, muss umgehend eine neue Therapie eingeleitet werden, um den kurativen Behandlungsansatz weiterhin aufrecht zu erhalten. So besagt die aktuelle S3-Leitlinie, dass bei Patient:innen, die keine Remission nach Induktionstherapie erzielen, wegen mangelnder Erfolgsaussichten in der Regel keine HDCT und autoSZT erhalten [23], wodurch die Voraussetzungen für eine mögliche Kuration nicht länger erfüllt sind. Nicht gesichert ist der therapeutische und kurative Stellenwert einer autoSZT bei Patient:innen ohne PR oder CR. Für die Fortsetzung der Behandlung mit der HDCT und autoSZT ist daher ein Ansprechen nach auf die Salvage-Chemotherapie nach 9 Wochen erforderlich. Das Ansprechen muss also zwangsläufig direkt nach Beendigung mit der Induktionstherapie beurteilt werden (in der Studie TRANSFORM in der Woche 9). Daher ist ein Ausbleiben des Ansprechens bis Woche 9 in dieser Operationalisierung als patientenrelevant anzusehen.

Das EFS wird mittels Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Dabei werden die in Tabelle 4-8 aufgeführten Zensierungsregeln angewendet.

Die Auswertung des EFS basiert auf der ITT-Population. Erhoben wurde das EFS zu folgenden Zeitpunkten:

- 9 Wochen nach der Randomisierung (Kontrollarm: nach 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie; Interventionsarm: 5 Wochen nach Infusion von Liso-Cel) und
- 18 Wochen nach der Randomisierung (Kontrollarm: 8 Wochen nach dem Start der HDCT; Interventionsarm: 14 Wochen nach Infusion von Liso-Cel) und
- 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monate nach Randomisierung (beide Studienarme).

Tabelle 4-8: Ereignisse und Zensierungsregeln für den Endpunkt EFS in der Studie TRANSFORM

| Ereignis | Zeitpunkt des Ereignisses oder Zeitpunkt der Zensierung | Regel |
|--|---|------------|
| Keine Erhebung zur Baseline oder keine Erhebung post-Baseline und kein Tod | Zeitpunkt der Randomisierung | Zensierung |
| Tod | Todeszeitpunkt | Ereignis |

| Ereignis | Zeitpunkt des Ereignisses oder Zeitpunkt der Zensierung | Regel |
|--|---|------------|
| PD | Zeitpunkt der PD | Ereignis |
| Ausbleiben des Ansprechens (CR oder PR wird nicht erreicht) bis Woche 9 nach der Randomisierung (nach 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie im Kontrollarm und 5 Wochen nach der Infusion von Liso-Cel im Interventionsarm) | 9 Wochen nach der Randomisierung (nach 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie im Kontrollarm und 5 Wochen nach der Infusion von Liso-Cel im Interventionsarm) | Ereignis |
| Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (NAT) aufgrund von Wirksamkeitsbedenken (Zusätzlich werden als NAT betrachtet: alloSZT, autoSZT wenn vor unzureichender Wirkung initialisiert, Bestrahlung falls nicht geplant, Crossover zu Liso-Cel) | Zeitpunkt der Bildgebung (oder anderem objektiven Befund), welche als Grundlage für den Start einer NAT gilt ^a | Ereignis |
| Beginn einer NAT aus anderen Gründen als Wirksamkeitsbedenken (Einschließlich autoSZT nach Liso-Cel-Infusion zur Konsolidierung) | Zeitpunkt der letzten nicht-fehlenden Erhebung des Ansprechens | Zensierung |
| Kein Fortfahren mit der HDCT und autoSZT aufgrund fehlender Einwilligung oder des Fehlschlagens der Mobilisierung von Stammzellen | Zeitpunkt der letzten nicht-fehlenden Erhebung des Ansprechens | Zensierung |
| Kein Tod, keine Progression, kein Ausbleiben der CR oder PR bis Woche 9 nach der Randomisierung (nach 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie im Kontrollarm und 5 Wochen nach der Infusion mit Liso-Cel) und kein Start einer NAT aufgrund von Wirksamkeitsbedenken | Zeitpunkt der letzten nicht-fehlenden Erhebung des Ansprechens | Zensierung |
| <p>^a Der Zeitpunkt des Ereignisses sollte als die letzte verfügbare Erhebung vor dem Start einer neuen antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken interpretiert werden, entweder basierend auf dem IRC oder der Entscheidung der Prüfarzt:innen</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (complete remission); HDCT: Hochdosischemotherapie; HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleuvel; NAT: neue antineoplastische Therapie; PR: partielles Ansprechen (partial remission); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)</p> | | |

Die primäre Beurteilung des Ansprechens basierte auf der zentralen Beurteilung durch das Independent Review Committee (IRC), welche detaillierter in der Operationalisierung des Ansprechens sowie der Tabelle 4-10 beschrieben wird, und basiert auf den Kriterien der Guideline des Sponsors auf Grundlage der Lugano Klassifikation [24] (siehe Tabelle 4-158 (Anhang)).

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 08.12.2021 (Beratungsanforderung 2021-B-347, Niederschrift vom 14.02.2022) wurde ausgeführt, dass für eine adäquate und damit patientenrelevante Operationalisierung die Rezidivereignisse nach Erreichen einer PR oder CR relevant sind [22]. Darüber hinaus merkte der G-BA an, dass unsicher sei, inwieweit dem Erreichen einer PR eine vergleichbare klinische Relevanz zukomme wie dem Erreichen einer CR. Deswegen führt BMS die folgende Sensitivitätsanalyse für das EFS durch:

- Da dem EFS ein PR oder CR vorausgesetzt werden, welche das nötige Ansprechen auf die Therapie für eine mögliche Kuration darstellen, wurden Analysen mit einem modifizierten EFS (mEFS) durchgeführt, um die Robustheit des Vorteils für Liso-Cel gegenüber SoC im EFS zu untersuchen. In dieser Analyse ist die CR bis Woche 9 eine Voraussetzung für die weitere Behandlung mit kurativer Intention, d. h. das Nichterreichen einer CR innerhalb von 9 Wochen nach Randomisierung (PD, SD, PR) wird als ein EFS-Ereignis gewertet.

Unterstützend dazu werden die Rezidivraten dargestellt. Die Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patient:innen, bei denen die Krankheit zu irgendeinem Zeitpunkt zum Tod oder zum Fortschreiten der Erkrankung (PD) führt.

Operationalisierung des EFS innerhalb der Studie ZUMA-7

Der Endpunkt EFS ist in der Studie ZUMA-7 ein zusammengesetzter Endpunkt, der die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten eines der folgenden patientenrelevanten Ereignisse beschreibt (je nachdem, was zuerst eintritt):

- Tod beliebiger Ursache
- PD
- SD als bestes Ansprechen bis zu und einschließlich des Ansprechens zu Tag 150 nach Randomisierung
- Beginn einer NAT

Die Auswertung des EFS basiert dabei auf der ITT-Population. Erhoben wurde das EFS zu folgenden Zeitpunkten:

- Tag 50 (etwa 7,1 Wochen) nach der Randomisierung (Kontrollarm: nach 2 – 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie; Interventionsarm: etwa 4 Wochen nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel) und
- Tag 100 (etwa 14,3 Wochen) nach der Randomisierung (Kontrollarm: etwa 7 Wochen nach der Durchführung der HDCT und autoSZT oder bei Nicht-Ansprechen einer Off-Protokoll-Behandlung; Interventionsarm: etwa 14 Wochen nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel) und

- Tag 150 (etwa nach 5 Monaten) sowie nach 9, 12, 18 und 24 Monaten und von da an alle 6 Monate bis Monat 60 in beiden Studienarmen.

In der Studie ZUMA-7 wurden die in Tabelle 4-9 aufgeführten Zensierungsregeln angewendet.

Tabelle 4-9: Ereignisse und Zensierungsregeln für den Endpunkt EFS in der Studie ZUMA-7

| Ereignis | Zeitpunkt des Ereignisses oder Zeitpunkt der Zensierung | Regel |
|--|---|------------|
| Keine Erhebung zur Baseline oder keine Erhebung post-Baseline bis Tag 150 | Zeitpunkt der Randomisierung | Zensierung |
| Tod | Todeszeitpunkt | Ereignis |
| PD | Zeitpunkt der fortschreitenden Erkrankung | Ereignis |
| SD (kein CR oder PR) bis Tag 150 nach der Randomisierung | Zeitpunkt der erstmaligen Dokumentation einer SD als BOR bis einschließlich Erhebung zu Tag 150 | Ereignis |
| Beginn einer NAT ^a | Zeitpunkt der Bildgebung (oder anderem objektiven Befund), welche als Grundlage für den Start NAT gilt ^b | Ereignis |
| Patient:innen, die nicht bis Tag 150 im Follow-Up und ohne EFS-Ereignis sind | Zeitpunkt der letzten nicht- fehlenden Erhebung des Ansprechens | Zensierung |
| Erhalt einer autoSZT ohne eine dokumentierte PD (Axicabtagen-Ciloleucel-Arm) | Zeitpunkt der Durchführung der autoSZT | Zensierung |
| Kein Tod, vorhandenes Ansprechen (CR oder PR) und kein Start einer NAT | Zeitpunkt der letzten nicht- fehlenden Erhebung des Ansprechens | Zensierung |

a: Bei Patient:innen im Kontrollarm werden Ganzkörperbestrahlung, Hochdosismotherapie und autoSZT, die durchgeführt werden, während die Patient:innen auf die Protokoll-spezifizierte Induktionstherapie ansprechen, nicht als EFS-Ereignis gewertet.

b: Der Zeitpunkt des Ereignisses sollte als die letzte verfügbare Erhebung vor dem Start einer neuen antineoplastischen Therapie interpretiert werden, entweder basierend auf dem IRC oder der Entscheidung des ärztlichen Fachpersonals. Für Patienten ohne auswertbare Krankheitsbeurteilung wurde das Datum der Randomisierung als Datum des EFS-Ereignisses verwendet.

Abkürzungen: autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; BOR: Best overall response; CR: Komplettes Ansprechen (complete remission); HDCT: Hochdosismotherapie; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NAT: neue antineoplastische Therapie; PR: partielles Ansprechen (partial remission); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)

Die primäre Beurteilung des Ansprechens basierte auf der zentralen Beurteilung durch das Independent Review Committee (IRC), welche detaillierter in der Operationalisierung des Ansprechens sowie der Tabelle 4-9 beschrieben wird, und basiert auf den Kriterien der

Guideline des Sponsors auf Grundlage der Lugano Klassifikation [24] (siehe Tabelle 4-158 (Anhang)). Das Ansprechen im Kontrollarm wurde nach etwa 7 Wochen beurteilt, was dem Ende von 2 bis 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie entspricht.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Patientenrelevanz

Das PFS wird im gesamten Feld der Onkologie in klinischen Studien neben dem Ansprechen, der Heilungsrate (CRR) und der Überlebensrate von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als wesentlicher Endpunkt gefordert und als relevant angesehen [10-12]. Aufgrund des kurativen Therapieansatzes wird ein Progressionsereignis vom G-BA ebenfalls als ein Scheitern der Heilung und damit als direkt patientenrelevant bewertet [25, 26].

Es handelt sich beim PFS um einen kombinierten Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität (Ansprechen), der die Ereignisse „Tod“ und „Progression“ umfasst. Das Ereignis „Tod“ ist als solches unbestritten patientenrelevant. Die Leitlinie der EMA zur Evaluierung von Krebsmedikamenten gibt zudem an, dass das PFS ein Kriterium für den Patientennutzen darstellt, wenn der Behandlungserfolg die Toxizitäts- und Toleranzprobleme ausgleicht [10]. Da das PFS objektiv den direkten Einfluss der Therapie auf den Krankheitsverlauf misst, handelt sich um einen wichtigen Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Krebstherapie.

Die Diagnose einer fortschreitenden Erkrankung ist für viele Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen ein psychisch sehr belastendes Ereignis, welches direkte Folgen für den Alltag und die weitere Behandlung mit sich zieht. So bestätigte eine Studie von Herschbach et al. aus dem Jahr 2004, dass die größte Angst vieler Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen das Fortschreiten der Krankheit ist [27]. Eine Studie von Dabisch et al. aus dem Jahr 2014 stützt zudem den von Patient:innen empfundenen positiven psychologischen Einfluss eines verlängerten PFS und zeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen dem PFS und der Lebensqualität bzw. einem verbesserten Gesundheitszustand gibt [28]. Für Patient:innen mit einem DLBCL wurde in einer Datenbankanalyse der Surrogate Endpoint for Aggressive Lymphoma (SEAL)-Kollaboration mit 5.853 Patient:innen bereits eine signifikante Korrelation eines längeren PFS mit einem längeren Gesamtüberleben gezeigt [29]. Daher wird der Endpunkt PFS als patientenrelevant eingestuft. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens einen direkten Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf und das Überleben hat und aufgrund der direkten Betroffenheit der Patient:innen als patientenrelevant eingestuft werden kann.

Validität

Die Bewertung des PFS basiert auf den standardisierten Kriterien der international anerkannten Lugano-Klassifikation sowie dem Tod, durch welche die Validität gegeben ist.

Operationalisierung des PFS innerhalb der Studie TRANSFORM

Das PFS wurde in der Studie TRANSFORM operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur PD oder zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Analyse des PFS folgt dabei der gleichen Methodik wie bereits für die Auswertung des Endpunkts EFS beschrieben. Die Auswertung des PFS basiert ebenso auf der ITT-Population. Dabei werden ebenfalls die Einzelereignisse PD und Tod dargestellt. Patient:innen, für die keine Bewertung des Ansprechens zur Baseline oder post-Baseline vorlag und die nicht verstorben sind, wurden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Ebenso wurden Patient:innen, die eine NAT vor dem Eintritt des Todes oder der PD begonnen haben, sowie Patient:innen, die nicht verstorben sind und keine PD hatten ab dem Zeitpunkt der letzten Messung des Ansprechens zensiert.

Operationalisierung des PFS innerhalb der Studie ZUMA-7

Das PFS wurde in der Studie ZUMA-7 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur PD per Lugano-Klassifikation [24] oder Tod jeglicher Ursache. Die Analyse des PFS folgt dabei der gleichen Methodik wie bereits für die Auswertung des Endpunkts EFS beschrieben. Die Auswertung des PFS basiert ebenso auf der ITT-Population. Patient:innen ohne Tod und die keine der Kriterien für eine Progression zum Zeitpunkt der Analyse erfüllen, werden ab dem Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert. Beim Start einer NAT wird das PFS nicht zensiert.

Ansprechen

Patientenrelevanz

Das Gesamtansprechen (overall response rate, ORR), die Rate des kompletten Ansprechens (complete response rate, CRR) und Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) sind wichtige Prognosefaktoren im vorliegenden AWG und mit einer spürbaren Verbesserung der Krankheitssymptome und Verringerung der Belastung der Patient:innen verbunden. Das Erreichen eines Ansprechens wird als Voraussetzung für eine Heilung gesehen [30]. Auch der G-BA hat bei kurativen Therapieansätzen das Ansprechen und somit die Vermeidung von Rezidiven grundsätzlich als ein bedeutendes Therapieziel für onkologische Erkrankungen anerkannt und dieses bereits als patientenrelevant bewertet [31-33]. Das DLBCL, PMBCL, HGBCL und FL3B zählen innerhalb der aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome zu den LBCL, welche mit kurativer Intention behandelt werden. Auch die Therapie mit Liso-Cel erfolgt mit kurativer Intention [5].

Laut IQWiG-Methodenpapier ist das Gefühl, das Wahrnehmen von Funktionen und Aktivitäten sowie das Überleben eines:einer Patient:in als patientenrelevant anzusehen [14]. Das Erreichen eines Ansprechens ist ein positiver prognostischer Faktor für das Überleben des Patienten oder der Patientin und daher relevant für die Therapieentscheidung, da ein rezidiertes oder refraktäres aggressives B-Zell-NHL unbehandelt rasch zum Tode führt [12]. Aus diesem Grund hat das Ansprechen nicht nur eine klinische Bedeutung, sondern beeinflusst auch die Psyche der Patient:innen. Das Ansprechen auf die Therapie ist für Patient:innen ein messbarer Erfolg in der Behandlung und kann positive Gefühle wie Hoffnung oder Zukunftsglaube hervorrufen

oder verstärken. Das Ausbleiben eines solchen Ansprechens hingegen kann negative Gefühle wie z. B. Angst, Wut und Traurigkeit auslösen oder weiter verstärken [34].

Zusammenfassend wird daher der Endpunkt Ansprechen inklusive der genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Einzelkomponenten aufgrund des direkten Zusammenhangs zum Überleben und insbesondere zur Gefühlswelt des:der Patient:in als patientenrelevant angesehen.

Als Endpunkte, die das Therapieansprechen charakterisieren, werden im vorliegenden Nutzendossier das Gesamtansprechen, welches einen zusammengesetzten Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten komplettes Ansprechen (complete Response, CR) und partielles Ansprechen (partial response, PR), betrachtet. Das komplette Ansprechen sowie die Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) werden ergänzend dargestellt.

Validität

Das Ansprechen wird basierend auf standardisierten, international anerkannten Kriterien (Lugano-Kriterien, siehe Tabelle 4-158 (Anhang G)) beurteilt, durch welche die Validität gegeben ist.

Operationalisierung der Endpunkte zum Ansprechen in der Studie TRANSFORM

Nach internationalem Standard [24] erfolgt die Bewertung des Therapieansprechens im AWG mit Hilfe bildgebender Verfahren, wie etwa der PET und der CT [32]. Auch in der Studie TRANSFORM lieferten bildgebende Verfahren (PET und/oder CT) die Basis der Bewertung des Ansprechens.

Hauptanalyse: Gesamtansprechen (ORR)

Das Gesamtansprechen wurde mithilfe der Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR) operationalisiert. Die ORR war definiert als der Anteil der Patient:innen, die im Zeitraum von der Randomisierung bis zum Behandlungsende (18 Wochen nach Randomisierung) als bestes Ansprechen (best overall response, BOR) entweder ein partielles Ansprechen (PR) oder komplettes Ansprechen (CR) auf die Behandlung erzielten. Erhoben wurde das Ansprechen nach Woche 9 und 18 sowie zur Verlaufsbeurteilung nach 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten. Die primäre Beurteilung des Ansprechens basierte dabei auf der zentralen Beurteilung durch das IRC. Hierzu wurde der Tumor mittels bildgebender (nuklearmedizinischer und radiologischer) Verfahren (PET und CT) evaluiert. Es wurden die Kriterien der Guideline des Sponsors auf Grundlage der Lugano Klassifikation angewendet [24], um eine Standardisierung der Ergebnisse zu erreichen. Diese Kriterien sind in Tabelle 4-158 (Anhang) dargestellt. Zur Bestimmung der BOR wurden die Abstufungen CR, PR, SD, PD, nicht auswertbar oder nicht untersucht für das Ansprechen festgelegt, welche dem internationalen Standard entsprechen [12]. Die Klassifikation des Ansprechens erfolgte ebenfalls nach den Lugano-Kriterien [24] (siehe Tabelle 4-158). Die Auswertung des Gesamtansprechens erfolgt auf Grundlage der ITT-Population. Im vorliegenden Dossier werden Patient:innen mit fehlendem oder unbekanntem Ansprechen als nicht auswertbar klassifiziert und dementsprechend als Non-Responder gewertet. Das Ansprechen nach dem Start einer NAT aufgrund von Wirksamkeitsbedenken wird nicht berücksichtigt.

Ergänzende Analyse: CRR

Die CRR wurde in der Studie TRANSFORM operationalisiert als Anteil der Patient:innen, die ein CR als BOR vom Behandlungsstart bis zum Ende der Behandlungsphase erzielten. Es gelten die für die ORR beschriebenen Erhebungszeitpunkte. Die CRR wird analog zur ORR ausgewertet.

Ergänzende Analyse: DOR

Die DOR wurde operationalisiert als die Dauer vom ersten Ansprechen bis zur PD, bis zum Beginn einer NAT aufgrund von Wirksamkeitsbedenken oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Analyse umfasst nur Patient:innen, die mindestens ein PR erreicht haben.

Es gelten folgende Zensierungsregeln:

Tabelle 4-10: Ereignisse und Zensierungsregeln für den Endpunkt DOR in der Studie TRANSFORM

| Ereignis | Zeitpunkt des Ereignisses oder Zeitpunkt der Zensierung | Regel |
|--|---|------------|
| Keine erneute Erhebung des Ansprechens nach dem ersten Ansprechen und kein Tod | Zeitpunkt des ersten Ansprechens | Zensierung |
| Tod | Todeszeitpunkt | Ereignis |
| PD | Zeitpunkt der PD | Ereignis |
| Beginn einer NAT aufgrund von Wirksamkeitsbedenken | Zeitpunkt der Bildgebung (oder anderem objektiven Befund), welche als Grundlage für den Start einer NAT gilt ^a | Ereignis |
| Start einer NAT aus anderen Gründen als Wirksamkeitsbedenken | Zeitpunkt der letzten nicht-fehlenden Erhebung des Ansprechens | Zensierung |
| Kein Tod oder keine fortschreitende Erkrankung | Zeitpunkt der letzten nicht-fehlenden Erhebung des Ansprechens ohne Nachweis einer fortschreitenden Erkrankung | Zensierung |
| ^a Der Zeitpunkt des Ereignisses sollte als die letzte verfügbare Erhebung vor dem Start einer neuen antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken interpretiert werden, entweder basierend auf dem IRC oder der Entscheidung der Prüfarzt:innen Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); NAT: neue antineoplastische Therapie | | |

Der Endpunkt wird zusätzlich differenziert nach den Einzelkomponenten PD, Beginn einer NAT und Tod dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels Ereigniszeitanalyse.

Operationalisierung des Ansprechens innerhalb der Studie ZUMA-7

Die ORR war definiert als der Anteil der Patient:innen, die im Zeitraum von der Randomisierung bis Tag 150 als BOR entweder ein PR oder CR auf die Behandlung erzielten. Erhoben wurde die ORR und CRR an Tag 50 und Tag 100 sowie zur Verlaufsbeurteilung nach etwa 5, 9, 12, 18 und 24 und weiter alle 6 Monate bis Monat 60. Die primäre Beurteilung des Ansprechens basierte dabei auf der zentralen Beurteilung durch das IRC. Hierzu wurde der Tumor mittels bildgebender (nuklearmedizinischer und radiologischer) Verfahren (PET und CT) evaluiert. Dabei wurden Kriterien der Lugano Klassifikation angewendet [24], um eine Standardisierung der Ergebnisse zu erreichen. Zur Bestimmung der BOR wurden die Abstufungen CR, PR, SD, PD, nicht auswertbar oder nicht untersucht für das Ansprechen festgelegt, welche dem internationalen Standard entsprechen [12]. Die Auswertung des Gesamtansprechens erfolgt auf Grundlage der ITT-Population. Patient:innen mit fehlendem oder unbekanntem Ansprechen werden als Non-Responder gewertet.

Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS

Patientenrelevanz

Die Verbesserung des Gesundheitszustands ist ein patientenrelevanter Endpunkt [13, 35]. Die EQ-5D-VAS ist ein generisches Instrument zur Bewertung des Gesundheitsstatus der Patient:innen ab. Die EQ-5D-VAS ist validiert, wird regelhaft eingesetzt und ist auch in der Onkologie anerkannt. Zudem wurde es vom G-BA bereits in vorherigen Verfahren zur Nutzenbewertung herangezogen [36, 37].

Die Erhebung des Gesundheitszustandes über die EQ-5D-VAS erfolgt anhand einer vertikal eingeteilten (0 bis 100), 20 cm hohen Skala, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 (am unteren Ende der Skala) für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 (am oberen Ende) für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Validität

Die EQ-5D-VAS ist ein anerkanntes valides generisches Instrument zur Bestimmung des allgemeinen Gesundheitszustands und wird bei onkologischen Erkrankungen herangezogen [38, 39].

Operationalisierung der EQ-5D-VAS innerhalb der Studie TRANSFORM

In der Studie TRANSFORM wurde die EQ-5D-VAS zur Abbildung des Gesundheitszustands der Patient:innen verwendet, indem Patient:innen Fragen zu ihrem Gesundheitszustand zum Befragungszeitpunkt auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) beantworteten. Der Fragebogen wurde dabei am Tag der Randomisierung, während der Behandlungsphase an Tag 29 (nach 1 Monat) und 64 (Woche 9) sowie in Woche 18 und innerhalb des Follow-Up nach 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten erhoben. Die Auswertung erfolgt als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten relevanten Verbesserung oder Verschlechterung. Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung werden im Rahmen der Hauptanalyse 7 Punkte betrachtet. Als Responseschwelle wird im vorliegenden Dossier zusätzlich der Anteil der Patient:innen mit

einer 10 und 15 Punkte dargestellt. Patient:innen ohne Baseline-Fragebogen oder mindestens einem post-Baseline Fragebogen werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patient:innen ohne Verbesserung bzw. Verschlechterung werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert. Die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung wird mittels Ereigniszeitanalyse analysiert; die Analyse erfolgt auf Grundlage der ITT-Population.

Ergänzend werden die Gruppenmittelwertsunterschiede hinsichtlich der Veränderung gegenüber der Baseline aufgeführt. Die Analyse der Veränderung über die Zeit erfolgt mittels MMRM auf Grundlage der HRQoL-Population.

Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen ist ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der Symptomatik und Lebensqualität von onkologischen Patient:innen und wurde vom G-BA bereits als patientenrelevant anerkannt [40, 41]. Aus diesem Grund kommt er häufig in klinischen Studien von onkologischen Therapeutika zum Einsatz. Die herangezogenen Symptomskalen und -items des EORTC QLQ-C30 (Version 3) bilden von onkologischen Patient:innen empfundene krankheitsspezifische Symptome unmittelbar ab und sind daher patientenrelevant [13]. Der Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, welche auf 15 Skalen verteilt sind. Dazu gehören fünf funktionale Skalen (physisch, Rollenfunktion, emotional, kognitiv und sozial), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz), eine Skala für den globalen Gesundheitszustand/die gesundheitsbezogene Lebensqualität und sechs einzelne Symptom-Items (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Schwierigkeiten). Die Patient:innen müssen sich bei Beantwortung der Fragen hierbei zwischen den Likert-Ausprägungen („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) entscheiden oder sollen eine ja/nein-Antwort geben [42]. Die jeweils mit dem Bezug zur letzten Woche auf einer Skala von 1 – 4 bewerteten Items (Funktionsskalen und den Symptomskalen) und 1 – 7 (globalen Gesundheitszustand/zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) werden dann auf einen Wert von 0 – 100 transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheitszustand/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptom-Items bedeuten schwerere Symptomatik [41].

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie etablierter und bereits in der Nutzenbewertung vom G-BA anerkannter generischer Fragebogen und besitzt eine hohe Validität [40, 41]. Die Erfassung der Symptome über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in klinischen Studien ist in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu Behandlung hämatologischer und onkologischer Erkrankungen etabliert [43]. Der EORTC QLQ-C30 sowie die zur Auswertung herangezogenen Responseschwellen sind somit als valide einzustufen.

Operationalisierung des EORTC QLQ-C30 innerhalb der Studie TRANSFORM

Der Fragebogen wurde am Tag der Randomisierung (Baseline), während der Behandlungsphase an Tag 29 (nach einem Monat) und an Tag 64 (Woche 9) sowie in Woche 18 und innerhalb des Follow-Up nach 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten erhoben. Alle genannten Zeitpunkte werden im vorliegenden Dossier dargestellt. Folgende Responseschwellen sind für den EORTC QLQ-C30, je Skala, definiert und werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Symptomskalen
 - Fatigue: 10 Punkte und 15 Punkte
 - Schmerzen: 15 Punkte
 - Dyspnoe: 15 Punkte
 - Schlaflosigkeit: 15 Punkte
 - Appetitverlust: 15 Punkte
 - Verstopfung: 15 Punkte
 - Durchfall: 15 Punkte
- Funktionsskalen
 - Globale Skala zur Gesundheit und Lebensqualität: 5 Punkte und 15 Punkte
 - Physische Funktion: 5 Punkte und 15 Punkte
 - Kognitive Funktion: 15 Punkte
 - Rollenfunktion: 15 Punkte
 - Emotionale Funktion: 15 Punkte
 - Soziale Funktion: 15 Punkte

Eine MID von mindestens 10 Punkten wurde vom G-BA bereits als etabliertes Responsekriterium anerkannt [44, 45]. Die Definition der Responseschwellen basiert dabei auf der Publikation von Cocks et al. in 2015 [46]. Patient:innen ohne Verbesserung bzw. Verschlechterung werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung der Antworten der relevanten Skala zensiert. Die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung wird mittels Ereigniszeitanalyse analysiert und basiert auf der ITT-Population.

Die ergänzende Analyse der Veränderung über die Zeit erfolgt mittels MMRM basierend auf der HRQoL-Population.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt [47].

Validität

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist etabliert und besitzt eine hohe Validität [41]. Die Erfassung der Lebensqualität über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in klinischen Studien ist in der Nutzenbewertung zur Bewertung in der Hämatologie und Onkologie etabliert [43]. Der EORTC QLQ-C30 sowie die zur Auswertung herangezogenen Responseschwellen sind somit als valide einzustufen.

Operationalisierung des EORTC QLQ-C30 innerhalb der Studie TRANSFORM

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden die der Lebensqualität zugerechneten Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Beschreibung des Erhebungsinstruments erfolgte bereits unter der Nutzendimension Morbidität. Der Lebensqualität zugerechneten Skalen sind allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und kognitive Funktion. Die Werte bewegen sich in einem Bereich von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert mit einer besseren Lebensqualität assoziiert ist.

Erhoben wurde der Fragebogen am Tag der Randomisierung, während der Behandlungsphase an Tag 29 (nach 1 Monat) und 64 (Woche 9) sowie nach 18 Wochen und innerhalb des Follow-Up nach 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten. Die Operationalisierung und die im Dossier dargestellten Analysen entsprechen denen der Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, wie oben beschrieben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Fragebogens FACT-LymS

Patientenrelevanz

Der Fragebogen FACT-LymS erfasst die krankheitsspezifischen symptomatischen und funktionalen Beeinträchtigungen der Patient:innen mit einem Lymphom und ist deshalb für die Darstellung der Lebensqualität von Patient:innen mit einem aggressiven B-Zell-NHL als patientenrelevant einzustufen. Zudem wurde er auch bereits vom G-BA in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant anerkannt [18].

Validität

Der Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-LymS) wurde zur Erfassung der Lebensqualität von Patient:innen mit NHL entwickelt und validiert [48]. Zudem wurde der FACT-LymS bereits vom G-BA als bewertungsrelevant angesehen [18]. Der FACT-Lym ist ein standardisierter und validierter Fragebogen und zusammen mit dem EORTC

am weitesten in der vorliegenden Indikation verbreitet [43, 48]. Daher werden sowohl das Messinstrument als auch die verwendeten Responsekriterien als valide eingestuft.

Operationalisierung des FACT-LymS innerhalb der Studie TRANSFORM

Der FACT-LymS besteht aus der FACT-General (FACT-G)-Skala und einer zusätzlichen Lymphom-Subskala „lymphoma additional concerns subscale“ (FACT-LymS) mit 15 Items, die folgende krankheitsspezifische Symptome erfassen: Schmerzen, Schwellungen, Fieber, Nachtschweiß, Jucken, Einschlafschwierigkeiten, Gewichtsverlust, fehlender Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Furcht vor Infektionen und neuen Symptomen, menschliche Isolation aufgrund der Erkrankung, emotionale Instabilität und Schwierigkeiten, die Zukunft zu planen. Es wurde nur diese Subskala zur Erhebung der lymphomspezifischen Beeinträchtigungen (FACT-LymS) verwendet, da die im FACT-G weiter abgefragten Bereiche bereits im EORTC QLQ-C30-Fragebogen abgedeckt sind. Die Items werden von den Patient:innen von 0 („gar nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet und werden dann auf einer Skala von 0 bis 60 zusammengefasst. In der Studie TRANSFORM wurde der Fragebogen dabei am Tag der Randomisierung, während der Behandlungsphase an Tag 29 (nach 1 Monat) und 64 (Woche 9) sowie nach 18 Wochen und innerhalb des Follow-Up nach 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten erhoben. Operationalisiert wurde der Endpunkt als Zeit bis zur erstmaligen relevanten Verbesserung oder Verschlechterung. Als Schwellenwert für eine relevante Veränderung werden sowohl 3 Punkte (präspezifiziert) als auch 9 Punkte (15% der Skalenspannweite) betrachtet. Da es keine etablierten Responseschwellen für den FACT-LymS vorliegt, folgen die hier definierten MID den Empfehlungen von Hlubocky et al. 2013 [48].

Die dargestellten Analysen entsprechen denen der Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, wie oben beschrieben.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind ein Maß für die Verträglichkeit und somit für die Sicherheit der Therapie und sind vor allem in Hinblick auf ihre Schwere, Häufigkeit und Behandelbarkeit patientenrelevant. Das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen kann zum einen zu einem Therapieabbruch führen, was eine Reduktion der Effektivität einer Behandlung zur Folge hat, und zum anderen die Medikamentenadhärenz reduzieren, wodurch die Wahrscheinlichkeit auf einen Behandlungserfolg gesenkt wird. Abhängig von ihrer Schwere und ihrer Häufigkeit können UE sowohl unmittelbar als auch mittelbar einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patient:innen haben und sind damit als patientenrelevant anzusehen. Die Lebensqualität kann dabei unmittelbar aufgrund der Symptomatik der UE beeinflusst werden. Auch mittelbare negative Einflüsse auf die Lebensqualität können durch eine Verminderung der Effektivität der Behandlung und eine Progredienz der Grunderkrankung auftreten. Eine Reduzierung der Nebenwirkungen des Arzneimittels gemäß der G-BA-Verfahrensordnung als ein patientenrelevantes therapeutisches Ziel anzusehen [47].

Validität

Sicherheitsrelevante Endpunkte werden als valide betrachtet. Die Erhebung und Dokumentation von UE erfolgt im Rahmen klinischer Studie standardisiert und wird in der früheren Nutzenbewertungen als valide eingestuft [36]. Alle UE wurden in der Studie TRANSFORM entsprechend durch die Prüfärzt:innen nach dem NCI (National Cancer Institute), CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03 klassifiziert. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom wurde nach den Kriterien von Lee et al. bewertet, welche eine Standardmethode für die Einstufung und Beurteilung von Zytokin-Freisetzungssyndromen in klinischen Studien mit CAR-T-Zellen darstellten [49]. Es kann somit weitestgehend ausgeschlossen werden, dass die Erfassung der Nebenwirkungen einer subjektiven Interpretation unterliegt.

Operationalisierung der UE innerhalb der Studie TRANSFORM

UE sind alle schädlichen, unbeabsichtigten oder unerwünschten medizinischen Ereignisse, die bei Patient:innen im Verlauf einer Studie auftreten oder sich verschlimmern können. Hierzu können neu auftretende Krankheiten oder Verschlechterungen von Begleiterkrankungen sowie Verletzungen oder jegliche die Gesundheit der Patient:innen einschränkende Begleiterscheinungen zählen, wobei auch Laborparameter dazuzählen. Zudem sollte jegliche Verschlechterung ebenfalls als UE aufgefasst werden.

TEAE in Studie TRANSFORM waren definiert als UE, welche zum oder nach dem Zeitpunkt der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Start einer NAT, was auch immer zuerst eintrat, auftraten oder sich verschlimmerten. Außerdem galten auch alle UE, die von den Prüfärzt:innen als eine Folge der Studienbehandlung eingestuft wurden (auch über die 90 Tage hinaus) als TEAE.

Dabei wurden Typen der TEAE, Häufigkeit der TEAE und der Schweregrad der TEAE sowie laboratorische Abnormalitäten erfasst, welche bis 3 Jahre nach der Randomisierung beobachtet werden sollten.

Bei Patient:innen, die nach der Liso-Cel-Infusion mit einer NAT beginnen, sollten alle UE und die damit verbundenen Begleitmedikationen bis 90 Tage nach der Liso-Cel-Infusion oder 30 Tage nach Beginn der neuen antineoplastischen Therapie erfasst werden, je nachdem, was zuletzt eintritt. Bei Patient:innen, die eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC), aber nicht Liso-Cel erhalten, sollten alle UE und die damit verbundenen Begleitmedikationen bis 30 Tage nach der letzten LDC-Dosis erfasst werden.

Im vorliegenden Dossier werden neben der Gesamtrate der UE aller Schweregrade, die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit mindestens einem UE sowie mindestens einem schweren UE, klassifiziert nach CTCAE als Grad ≥ 3 , alle Patient:innen mit mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE). SUE sind hierbei definiert als jegliche UE, die:

- tödlich oder lebensbedrohlich sind,

- eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung bewirken,
- zu bleibender Behinderung oder Invalidität führen,
- mit kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern einhergehen
- oder ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis hervorrufen, das den:die Patient:in gefährdet oder Maßnahmen zur Vermeidung eines der genannten Vorfälle erforderlich macht

Zusätzlich werden UE aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (system organ class, SOC) und bevorzugtem Begriff (preferred terms, PT) entsprechend dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) dargestellt, wenn mindestens 10 % innerhalb der Studienpopulation eines Behandlungsarms betroffen sind, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE bei mindestens 5 % der betroffenen Patient:innen innerhalb der Studienpopulation eines Behandlungsarms.

UE von speziellem Interesse (UESI) werden unabhängig vom Schweregrad sowie auch als schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) dargestellt und umfassen:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom
- Neurologische Toxizität
- Infusionsbezogene Reaktion
- Makrophagenaktivierungssyndrom
- Tumorlysesyndrom
- Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3)
- Hypogammaglobulinaemie
- schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3)
- Sekundäre Malignität
- COVID-19-Ereignisse

In der Studie TRANSFORM waren länger anhaltende Zytopenien definiert als Anämie Neutropenie oder Thrombozytopenie vom CTCAE Grad ≥ 3 gemäß Ergebnis des Zentrallabors am Studientag 64 für den Liso-Cel Arm (35 Tage nach Infusion), 35 Tage nach letztem Chemotherapiezyklus für den Kontrollarm (für Patient:innen ohne Crossover) und 29 Tage nach Liso-Cel Infusion für Patient:innen mit Crossover.

Die Auswertung und Darstellung der oben beschriebenen Kategorien von UE erfolgt für die Behandlungsphase mit Liso-Cel. Weitere Phasen, wie die Vor- und Nachbehandlungsphase werden in Anhang 4-H dargestellt.

Die Analyse der TEAE erfolgt als Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zum ersten Ereignis) mittels einer stratifizierten Cox-Regression auf Basis der Safety-Population. Die Analyse der UE der Vor- und Nachbehandlungsphase erfolgt rein deskriptiv.

Operationalisierung der UE innerhalb der Studie ZUMA-7

Alle UE in der Studie ZUMA-7 wurden vom Zeitpunkt der Randomisierung und bis Tag 150 oder bis zum Start einer NAT berichtet. Ein UE galt als ein TEAE, wenn dieses ab dem Start der Behandlung (im Axicabtagen-Ciloleucl-Arm ab der Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucl und im Kontrollarm ab der ersten Dosis einer Chemotherapie) auftrat. Dabei wurden Typen der TEAE, Häufigkeit der TEAE und der Schweregrad der TEAE sowie laboratorische Abnormalitäten erfasst, welche bis 5 oder 15 Jahre nach der Randomisierung beobachtet werden sollten.

4.2.5.2.2.5 Analysepopulationen / Statistische Methoden / Ergänzende Analysen

Studienmedikation

Die Definition der Analysepopulationen ist maßgeblich von der Einnahme der Studienmedikation abhängig. Folgende Medikamente werden in der Studie TRANSFORM als Studienmedikation gezählt:

- Arm A: SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT)
 - R-DHAP (Rituximab 375 mg/m² – Tag 1, Dexamethason 40 mg – Tag 1 bis 4, Cytarabin 2 × 2000 mg/m² – Tag 2, Cisplatin 100 mg/m² - Tag 1) oder
 - R-ICE (Rituximab 375 mg/m² - Tag 1, Ifosfamid 5000 mg/m² - Tag 2, Etoposid 100 mg/m² - Tag 1 bis 3, Carboplatin AUC 5 [Maximaldosis 800 mg]) – Tag 2 oder
 - R-GDP (R-GDP: Rituximab 375 mg/m² – Tag 1, Dexamethason 40 mg – Tag 1 bis 4, Gemcitabin 1000 mg/m² – Tag 1 und 8, Cisplatin 75 mg/m² – Tag 1)
 - BEAM (Carmustin (BCNU) 300 mg/m² – Tag 1, Etoposid 200 mg/m² – Tag 2 bis 5, Cytarabin 200 mg/m² - Tag 2 bis 5, Melphalan 140 mg/m² – Tag 6) und
 - autoSZT
- Arm B: Liso-Cel
 - LDC (Fludarabin i.v. [30 mg/m²/Tag für 3 Tage] und Cyclophosphamid i.v. [300 mg/m²/Tag für 3 Tage])

- Liso-Cel (100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen)

Analysepopulationen

Analysepopulationen in der Studie TRANSFORM

ITT-Population

Alle randomisierten Patient:innen eines Behandlungsarms, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten, wobei die Analysen gemäß der randomisierten Behandlungszuweisung durch das IRT-System durchgeführt wurden.

Safety-Population

Alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der o. g. Studienmedikation erhalten haben, wobei die Analysen nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung durchgeführt wurden (unabhängig von der vom IRT-System zugewiesenen randomisierten Behandlung).

Für die ergänzenden Verträglichkeitsanalysen der Studie TRANSFORM in Anhang 4-H werden präspezifizierte Crossover Populationen dargestellt, diese haben im Kontext der Nutzenbewertung keine praktische Relevanz.

HRQoL-Population

Dieses Analyseset wird für jedes PRO-Instrument, also jeden Fragebogen (d. h. EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und FACT-LymS) definiert als alle Patient:innen der ITT-Population, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Fragebogen ausgefüllt haben. Die HRQoL-Population wird ausschließlich für die longitudinale Analyse der PRO im Rahmen eines MMRM verwendet.

Analysepopulationen in der Studie ZUMA-7

ITT-Population

Die in der Studie ZUMA-7 als Full-Analysis-Set (FAS) bezeichnete Intention-to-treat (ITT)-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen eines Behandlungsarms. Die Patient:innen werden gemäß der zuerst randomisierten Behandlung unabhängig von der erhaltenen Behandlung analysiert.

Safety-Population

Die Teilmenge aller randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten (im Axicabtagen-Ciloleucel-Arm ab der Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel und im Kontrollarm ab der ersten Dosis einer Chemotherapie). Die Patient:innen werden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.

Auswertungsmethoden

Die Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95-%-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Analysemethode unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben.

Ereigniszeitanalysen (time-to-event, TTE)

Ereigniszeiten werden mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als alleiniger Kovariate bei Analysen des OS, EFS, PFS und DoR und mit dem Baselinewert der jeweiligen Skala als zusätzliche Kovariate bei PRO Fragebögen analysiert. Die Stratifizierungsfaktoren sind: Bestes Gesamtansprechen (overall response, OR) auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3). Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts werden jeweils die HR und das zugehörige 95-%-KI dargestellt. Zusätzlich werden zweiseitige p-Werte basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu der Anzahl der Patient:innen unter Risiko und der zensierten Patient:innen (zu mehreren Zeitpunkten) werden erstellt. Zudem werden das 50-%-Quantil (mediane Überlebenszeit) der Ereigniszeit-Verteilung mit dem zugehörigen 95-%-KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt.

Auswertung longitudinaler Endpunkte

Alle patientenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, FACT-LymS) werden mittels MMRM mit festen und zufälligen Effekten berechnet. Hierbei gehen die Daten jeder Visite der Patient:innen über den gesamten Beobachtungszeitraum in die Berechnungen mit ein, bei denen mindestens 10 Patient:innen in jeder Behandlungsgruppe vorhanden waren. Die Veränderung gegenüber Baseline wird als primäre abhängige Variable im Modell betrachtet; Behandlung, Studienvisite, Stratifizierungsfaktoren und Interaktion zwischen Behandlung und Studienvisite, Baseline-Wert des Fragebogens als feste Effekte und Studienvisite als wiederholte Messung. Modelle wurden wann immer möglich mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix ausgeführt. Andernfalls, wenn ein Modell nicht konvergierte, wurde eine verwendet. Der geschätzte Behandlungseffekt wird als mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline (least square means) dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen werden durch eine Mittelwertdifferenz (MD) inklusive des zugehörigen 95-%-KI angegeben. Falls der Nulleffekt der MD nicht im Konfidenzintervall liegt, wird darüber hinaus die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges'g inklusive des zugehörigen 95-%-KI gezeigt. Die MD (Änderung zu Baseline) ergibt sich aus der MMRM-Analyse. Eine grafische Darstellung der Entwicklung der Therapieeffekte im Zeitverlauf getrennt nach Studienarmen erfolgt anhand der LS-Means. Die grafische Darstellung umfasst die Mittelwerte für jeden Zeitpunkt. Die Analysen basieren auf der HRQoL-Population.

Dichotome Endpunkte

Die Auswertung erfolgt unter Angabe der Effektschätzer Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und absolute Risikoreduktion (ARR). Diese wurden folgendermaßen berechnet:

- Odds Ratio (OR) nach der Cochrane-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode für stratifizierte kategoriellen Daten. Das 95%-KI basierte auf der exakten Methode und der p-Wert wurde aus dem CMH-Test berechnet.
- Relatives Risiko (RR) nach der Mantel-Haenszel-Methode für stratifizierte kategorielle Daten. Das 95%-KI und der p-Wert basierten auf der Normalverteilungsapproximation.
- Risikodifferenz (RD) nach der Mantel-Haenszel-Methode für stratifizierte kategorielle Daten. Das 95%-KI und der p-Wert basierten auf der Normalverteilungsapproximation.

Analysen zum Gesamtüberleben adjustiert für einen möglichen Behandlungswechsel zu Liso-Cel

Da Patient:innen im Kontrollarm der Studie TRANSFORM die Möglichkeit hatten, bei fehlendem CR oder PR bis Woche 9 nach Randomisierung, im Falle eines Fortschreitens der Erkrankung zu einem beliebigen Zeitpunkt oder wenn eine NAT aus Wirksamkeitsgründen ab 18 Wochen nach der Randomisierung erforderlich war, in den Interventionsarm zu wechseln (Crossover), werden ergänzende Analysen mit unterschiedlichen Modellen durchgeführt, um den Einfluss des Behandlungswechsels zu berücksichtigen.

Klinische Studien in der Onkologie ermöglichen Patient:innen im Kontrollarm nach Fortschreiten der Krankheit häufig den Wechsel in den aktiven Behandlungsarm, was zu einer Unterschätzung der Überlebensegebnisse der anfänglich randomisierten Gruppen aufgrund einer Vermischung der Wirkungen der Kontroll- und experimentellen Behandlungen in der Referenzgruppe führt. Erschwerend kommt hinzu, dass der Wechsel oft ein sehr selektiver Prozess ist, bei dem Patient:innen, die die Behandlung wechseln, eine andere Prognose haben als diejenigen, die dies nicht tun [50, 51]. Dies führt potenziell zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts für das Gesamtüberleben.

Im Folgenden werden zwei statistische Modelle vorgestellt, die bei der Auswertung der Studie TRANSFORM prä-spezifiziert waren und dem G-BA bereits aus dem Beratungsgespräch vom 08.12.2021 bekannt sind [22]: Two-stage-Weibull-Modell [52] und das Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modell [53]. Das Inverse-Probability-of-Censoring Weights (IPCW)-Modell [54] wurde nicht berücksichtigt, da die Voraussetzung gemäß SAP hinsichtlich balancierter Gruppen nach dem Crossover nicht vorlag.

Two-stage-Weibull-Modell

Im Two-stage-Weibull-Modell wird der Zeitpunkt des Ereignisses (EFS) als „zweite Baseline“ für alle Patient:innen der Kontrollgruppe angenommen. Die verbleibende Überlebenszeit der Patient:innen, die einen Behandlungswechsel vornahmen, wird mit der verbleibenden Überlebenszeit derjenigen Patient:innen, die keinen Behandlungswechsel vornahmen, mit Hilfe eines Accelerated Failure Time Modells (AFT) verglichen. Dieser Vergleich wird für relevante

Einflussvariablen adjustiert und daraus ein Korrekturfaktor berechnet. Mittels dieses Korrekturfaktors wird die tatsächlich beobachtete Überlebenszeit der Patient:innen mit Behandlungswechsel angepasst, um eine kontrafaktische Größe zu erhalten. Für diese Patient:innen wird diese angepasste Überlebenszeit in der Analyse verwendet, während alle anderen Patient:innen mit den tatsächlich beobachteten Überlebenszeiten eingehen. Abschließend werden klassische Methoden zur Überlebenszeitanalyse verwendet (Kaplan-Meier und Cox-Regression). Folgende Baseline-Charakteristika werden als Kovariaten im Modell eingeschlossen: Alter, sAAIPI, Status des vorherigen Ansprechens (rezidiert oder refraktär), NHL-Typ, Beteiligung des ZNS, Ann-Arbor-Stadium, Knochenmarkbefall, B-Symptomatik, Status des vorherigen Ansprechens auf die Chemotherapie (chemorefraktär oder chemosensitiv). Zusätzlich werden die folgenden Charakteristika, welche zur zweiten Baseline erhoben wurden, berücksichtigt: ECOG PS und selektierte Parameter der Hämatologie, Koagulation, Laborchemie und inflammatorischen Marker. Alle Kovariaten wurden basierend auf einem medizinischen Review festgelegt.

Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modell

Das RPSFT-Modell unterscheidet sich deutlich im Vorgehen vom Two-stage-Weibull-Modell und wurde deshalb als ergänzende Analyse herangezogen, um zu prüfen, ob dies zu konsistenten Ergebnissen führt, oder ob die Ergebnisse stark abhängig von der Verfahrenswahl und den damit einhergehenden Annahmen sind. Die Methode basiert auf dem Accelerated Failure Time (AFT)-Modell. Die zugrundeliegende Idee ist ein Modell für Überlebenszeiten, welches annimmt, dass der Behandlungseffekt multiplikativ über die Zeit ist. Auch hier wird ein Korrekturfaktor berechnet (basierend auf den Ereigniszeiten des Liso-Cel Arms) um die tatsächlich beobachtete Überlebenszeit der Patient:innen mit Behandlungswechsel zu einer kontrafaktischen Größe zu verändern [51].

Wie beim Two-stage-Weibull-Modell werden abschließend klassische Methoden zur Überlebenszeitanalyse berechnet (Kaplan-Meier Methode und stratifizierte Cox-Regression).

Ergänzende Analysen zum EFS

Das primäre Therapieziel im vorliegenden AWG ist das Erreichen eines CR oder eines PR als Voraussetzung eines möglicherweise kurativen Therapieausgangs. Aufgrund der vom G-BA im Beratungsgespräch geäußerten Unsicherheit bzgl. der Vergleichbarkeit der klinischen Relevanz des Erreichens einer PR im Vergleich zum Erreichen einer CR, setzt der alternative mEFS-Endpunkt eine CR bis Woche 9 für den potenziell kurativen Therapieausgang voraus und berücksichtigt das Nicht-Erreichen dieses Outcomes als EFS-Ereignis. In dieser ergänzenden Analyse zählte dementsprechend nur das Erreichen einer CR bis Woche 9 nicht als EFS-Ereignis, während ein geringeres Ansprechen als Ereignis gewertet wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-33 dargestellt.

4.2.5.2.3 Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD

4.2.5.2.3.1 Patientencharakteristika innerhalb der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD

In der Studie PILOT und in Kohorte 2 der Studie TRANSCEND WORLD wurden erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, HGBCL und FL3B untersucht, die gemäß Studienprotokoll nicht für eine autoSZT vorgesehen waren.

Eingeschlossene Patient:innen in der Studie PILOT sowie der Kohorte 2 der Studie TRANSCEND WORLD wurden anhand der folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn charakterisiert:

Demografische Charakteristika

- Alter (Jahre)
- Alter (< 65, ≥ 65 bis < 70, ≥ 70 bis < 75 und ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Konsolidierte Abstammung (asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch, weiß)
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch)
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)
- BMI (kg/m²)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- ECOG PS beim Screening (0, 1, 2)
- EKG vor LDC (normal, abnormal [nicht klinisch signifikant, klinisch signifikant])
- MMSE absoluter Wert (nur TRANSCEND WORLD)
- MMSE-Bewusstseinslevel (aufmerksam/ansprechbar, müde, benommen, komatös/nicht ansprechbar) (nur TRANSCEND WORLD)
- LVEF beim Screening (< 45 %, ≥ 45 % – < 50 %, ≥ 50 %) (nur PILOT)
- Kreatinin-Clearance beim Screening (< 50, ≥ 50 – < 60, ≥ 60 [ml/min]) (nur PILOT)
- NHL-Typ (DLBCL NOS, tFL, HGBCL mit DLBCL-Histologie, FL3B gemäß WHO 2016 Klassifikation)

- DLBCL-Subtyp basierend auf dem Zellursprung (GCB, ABC/Non-GCB)
- NHL-Typ basierend auf der chromosomalen Translokation (DHL oder THL, Non-DHL oder THL)
- SPD vor der LDC ($\leq 50 \text{ cm}^2$, $> 50 \text{ cm}^2$)
- LDH vor der LDC ($< 500 \text{ U/L}$, $\geq 500 \text{ U/L}$)
- Knochenmarkbefall zur Baseline (vor der Infusion mit Liso-Cel) (ja, nein)
- Aktive Beteiligung des ZNS zum Zeitpunkt der Infusion mit Liso-Cel (ja, nein)
- AAPII beim Screening (0, 1, 2, 3)

Krankheitsstatus

- Status des vorherigen Ansprechens (rezidiert oder refraktär [rezidiert ≤ 12 Monate, rezidiert > 12 Monate])
- Ann-Arbor-Stadium (I, II, III, IV)
- Bestes Ansprechen auf vorherige systemische Therapien (CR, PR, SD, PD)

4.2.5.2.3.2 Patientenrelevante Endpunkte in den Studien PILOT und TRANSCEND WORLD

Die in den Studien PILOT und TRANSCEND WORLD erhobenen und als patientenrelevant eingestuften Endpunkte sind deckungsgleich mit den in Tabelle 4-7 dargestellten Endpunkten der Studie TRANSFORM, unterscheiden sich jedoch in ihrer Operationalisierung, worauf im Weiteren näher eingegangen wird. Für die Endpunkte gelten ebenfalls die bereits unter Abschnitt 4.2.5.2.2.3 zu den patientenrelevanten Endpunkten der Studie TRANSFORM aufgeführten Erläuterungen zur Patientenrelevanz sowie Validität. Im Folgenden wird deshalb ausschließlich auf die Operationalisierung sowie Darstellung der Endpunkte in den Studien PILOT und TRANSCEND WORLD eingegangen.

Die Operationalisierung und Auswertung der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte in den Studien PILOT und TRANSCEND WORLD ist in beiden Studien deckungsgleich und wird deshalb zusammengefasst beschrieben.

Mortalität

Gesamtüberleben (overall survival, OS)

Operationalisiert wurde das OS als die Zeitspanne von der Infusion mit Liso-Cel bis zum Tod der Patient:innen, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der ITT-Population Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse am Leben oder „lost-to-follow-up“ sind, werden mit dem Datum des letzten Kontakts zensiert.

Morbidität

Als morbiditätsbezogene klinische Effektparameter wurden die Endpunkte Ereignisfreies Überleben (event-free survival, EFS), Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS), Ansprechen und die Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie der Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS für die Beurteilung herangezogen.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Der Endpunkt EFS beschreibt in den Studien PILOT und TRANSCEND WORLD die Zeit von der Infusion mit Liso-Cel bis zum Eintreten eines der folgenden patientenrelevanten Ereignisse (je nachdem, was zuerst eintritt):

- Tod jeglicher Ursache
- PD
- Beginn einer NAT oder Wiederbehandlung mit Liso-Cel,

Die Auswertung des EFS basiert dabei auf der ITT-Population. Erhoben wurde das EFS nach 6, 12, 18, 24 Monaten nach der Infusion mit Liso-Cel.

Es werden die aufgeführten Zensierungsregeln der EMA und Food and Drug Administration (FDA) angewendet:

Tabelle 4-11: Ereignisse und Zensierungsregeln für den Endpunkt EFS

| Ereignis | Zeitpunkt des Ereignisses oder Zeitpunkt der Zensierung | Regel EMA und FDA |
|--|--|-------------------|
| Keine Baseline (zu verwenden für die Bewertung nach der Bewertung des Ansprechens) und kein Todesfall innerhalb den ersten 2 geplanten Bewertungen (nur TRANSCEND WORLD) | Datum der Liso-Cel Infusion | Zensierung |
| Dokumentierte PD oder dokumentierter Tod ohne neue Krebstherapie | Zeitpunkt der dokumentierten PD oder der Todeszeitpunkt, was auch immer zuerst eintritt | Ereignis |
| Start einer NAT vor PD oder vor dem Tod | Zeitpunkt des Starts der NAT | Ereignis |
| Keine dokumentierte PD und kein Tod und keine NAT | Zeitpunkt der letzten nicht-fehlenden Beurteilung mit Hinweis auf das Ausbleiben der PD oder der NAT | Zensierung |

| Ereignis | Zeitpunkt des Ereignisses oder Zeitpunkt der Zensierung | Regel EMA und FDA |
|--|---|-------------------|
| Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; Liso-Cel: Liso-cabtagen maraleucl; NAT: neue antineoplastische Therapie; PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial remission) | | |

Die primäre Beurteilung des Ansprechens basierte dabei auf der zentralen Beurteilung durch das Independent Review Committee (IRC) und basiert dabei auf den Kriterien der Guideline des Sponsors auf Grundlage der Lugano Klassifikation [24] (siehe Tabelle 4-158 (Anhang)).

Ansprechen

Als Endpunkte, die das Therapieansprechen charakterisieren, werden im vorliegenden Nutzendossier das ORR bestehend aus den Einzelkomponenten CR und PR sowie die CRR und die DOR dargestellt.

Nach internationalem Standard [24] erfolgt die Bewertung des Therapieansprechens im AWG mit Hilfe bildgebender Verfahren, wie etwa der PET und der CT [32]. Auch in den Studien PILOT und TRANSCEND WORLD lieferten bildgebende Verfahren (PET und/oder CT) die Basis der Bewertung des Ansprechens.

Gesamtansprechen (ORR)

Die ORR war definiert als der Anteil der Patient:innen, die im Zeitraum ab der Infusion mit Liso-Cel bis zur PD, zum Studienende oder dem Start einer NAT (umfasst Wiederbehandlung mit Liso-Cel) als BOR entweder einem PR oder CR auf die Behandlung erzielten. Die primäre Beurteilung des Ansprechens basierte auf der zentralen Beurteilung durch das IRC. Hierzu wurde der Tumor mittels bildgebender (nuklearmedizinischer und radiologischer) Verfahren (PET und CT) evaluiert. Dabei wurden Kriterien der Guideline des Sponsors auf Grundlage der Lugano Klassifikation angewendet [24] (siehe Tabelle 4-158 [Anhang 4-F]), um eine Standardisierung der Ergebnisse zu erreichen. Zur Bestimmung der BOR wurden die Abstufungen CR, PR, SD, PD, nicht auswertbar oder nicht untersucht für das Ansprechen festgelegt, welche dem internationalen Standard entsprechen [12]. Die Klassifikation des Ansprechens erfolgte ebenfalls nach den Lugano-Kriterien [24]. Die Auswertung des Gesamtansprechens erfolgt auf Grundlage der ITT-Population.

Rate des kompletten Ansprechens (CRR)

Die CRR wurde in den Studien PILOT und TRANSCEND WORLD operationalisiert als Anteil der Patient:innen, die ein CR als BOR der Infusion mit Liso-Cel bis zur PD oder bis zum Tod erzielten. Es gelten die für die ORR beschriebenen Zeitpunkte der Auswertung. Es wird der Anteil der Patient:innen mit Ereignis angegeben. Die Analyse erfolgt wie für die ORR beschrieben basierend auf der ITT-Population.

Dauer des Ansprechens (DOR)

Die DoR wurde operationalisiert als die Dauer vom ersten Ansprechen (CR oder PR) bis zur PD oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Analyse basiert auf der ITT-Population und bezieht nur die Patient:innen mit einer CR oder PR mit ein.. Der Endpunkt wird zusätzlich differenziert nach den Einzelkomponenten PD und Tod dargestellt.

Es gelten die in Tabelle 4-12 für das DOR und das PFS gemeinsam definierten Zensierungsregeln.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde in den Studien PILOT und TRANSCEND WORLD operationalisiert als die Zeit von Infusion mit Liso-Cel bis zur PD oder zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Analyse des PFS folgt dabei der gleichen Methodik wie bereits für die Auswertung des Endpunkts EFS beschrieben. Die Auswertung des PFS basiert ebenso auf der ITT-Population. Dabei werden ebenfalls die Einzelereignisse PD und Tod dargestellt.

Es gelten die folgenden Zensierungsregeln:

Tabelle 4-12: Ereignisse und Zensierungsregeln für die Endpunkte DOR und PFS

| Ereignis | Zeitpunkt des Ereignisses oder Zeitpunkt der Zensierung | Regel FDA | Zeitpunkt des Ereignisses oder Zeitpunkt der Zensierung | Regel EMA |
|-------------------------------------|--|------------|--|------------|
| Dokumentierte PD oder Tod | Dokumentierter Zeitpunkt der PD oder des Todes, was immer zuerst eintrat | Ereignis | Dokumentierter Zeitpunkt der PD oder des Todes, was immer zuerst eintrat | Ereignis |
| Start einer NAT vor PD oder vor Tod | Letzte adäquate Beurteilung mit keinem Hinweis auf eine PD vor dem Start einer NAT | Zensierung | Dokumentierter Zeitpunkt der PD oder des Todes, was immer zuerst eintrat | Ereignis |
| Keine dokumentierte PD und kein Tod | Letzte adäquate Beurteilung mit keinem Hinweis auf eine PD | Zensierung | Letzte adäquate Beurteilung mit keinem Hinweis auf eine PD | Zensierung |

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NAT: neue antineoplastische Therapie; PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial remission)

Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Für die Symptome gemessen mit dem EORTC-QLQ-C30 werden die Subskalen Schmerz, Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe dargestellt. Die Werte bewegen sich in einem Bereich von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert mit einer größeren Symptomintensität einhergeht. Der Fragebogen wurde am Tag des Screenings, während der Vorbehandlungsphase, während der Behandlungsphase ab Infusion mit Liso-Cel (Tag 1) und an Tag 29, 60, 90 sowie innerhalb des Follow-Up nach Tag 180, 270, 365, 545 und 730 erhoben. Es werden deskriptiv die Veränderungen gegenüber Baseline über den Studienverlauf dargestellt.

Gesundheitszustand gemessen mit EQ-5D-VAS

In den Studien PILOT und TRANSCEND WORLD wurde die EQ-5D-VAS zur Abbildung des Gesundheitszustands der Patient:innen verwendet, indem Patient:innen Fragen zu ihrem Gesundheitszustand zum Befragungszeitpunkt auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) beantworteten. Der Fragebogen wurde am Tag des Screenings, während der Vorbehandlungsphase, während der Behandlungsphase ab Infusion mit Liso-Cel (Tag 1) und an Tag 29, 60, 90 sowie innerhalb des Follow-Up nach Tag 180, 270, 365, 545 und 730 erhoben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30***

Der Lebensqualität zugerechneten Skalen sind allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und kognitive Funktion. Die Werte bewegen sich in einem Bereich von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert mit einer besseren Lebensqualität assoziiert ist. Der Fragebogen wurde am Tag des Screenings, während der Vorbehandlungsphase, während der Behandlungsphase ab Infusion mit Liso-Cel (Tag 1) und an Tag 29, 60, 90 sowie innerhalb des Follow-Up nach Tag 180, 270, 365, 545 und 730 erhoben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Fragebogens FACT-LymS

Der FACT-Lym besteht aus der FACT-General (FACT-G)-Skala und einer zusätzlichen Lymphom-Subskala „lymphoma additional concerns subscale“ (FACT-LymS) mit 15 Items. In den Studien PILOT und TRANSCEND WORLD wurde nur die Subskala zur Erhebung der lymphomspezifischen Beeinträchtigungen (FACT-LymS) verwendet, da die im FACT-G weiter abgefragten Bereiche bereits im EORTC QLQ-C30-Fragebogen abgedeckt sind. Die Items werden von den Patient:innen von 0 („gar nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet und werden dann auf einer Skala von 0 bis 60 zusammengefasst. Der Fragebogen wurde am Tag des Screenings, während der Vorbehandlungsphase, während der Behandlungsphase ab Infusion

mit Liso-Cel (Tag 1) und an Tag 29, 60, 90 sowie innerhalb des Follow-Up nach Tag 180, 270, 365, 545 und 730 erhoben.

Verträglichkeit

UE sind alle schädlichen, unbeabsichtigten oder unerwünschten medizinischen Ereignisse, die bei Patient:innen im Verlauf einer Studie auftreten oder sich verschlimmern können. Hierzu können neu auftretende Krankheiten oder Verschlechterungen von Begleiterkrankungen sowie Verletzungen oder jegliche die Gesundheit der Patient:innen einschränkende Begleiterscheinungen zählen, wobei auch Laborparameter dazuzählen. Zudem sollte jegliche Verschlechterung ebenfalls als UE aufgefasst werden. TEAE waren in beiden Studien definiert als jegliche UE, die ab der Infusion mit Liso-Cel bis einschließlich 90 Tage danach auftraten. Für die Studie PILOT wurde jedes UE, das nach Beginn einer NAT (umfasst Wiederbehandlung mit Liso-Cel) auftritt nicht als TEAE definiert.

Im vorliegenden Dossier werden für die Studien PILOT und TRANSCEND WORLD neben der Gesamtrate der UE aller Schweregrade alle Patient:innen mit mindestens einem UE sowie mindestens einem schweren UE, klassifiziert nach CTCAE als Grad ≥ 3 , alle Patient:innen mit mindestens einem SUE sowie alle Patient:innen mit mindestens einem nicht krankheitsbezogenen UE dargestellt. SUE sind hierbei definiert als jegliche UE, die:

- tödlich sind,
- lebensbedrohlich sind,
- eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung bewirken,
- zu bleibender Behinderung oder Invalidität führen,
- mit kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern einhergehen
- oder ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis hervorrufen, das den:die Patient:in gefährdet oder Maßnahmen zur Vermeidung eines der genannten Vorfälle erforderlich macht

Zusätzlich werden häufige UE aufgeschlüsselt nach SOC und PT entsprechend MedDRA dargestellt, wenn mindestens 10 % innerhalb der Studienpopulation eines Behandlungsarms betroffen sind, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE bei mindestens 5 % der betroffenen Patient:innen innerhalb der Studienpopulation eines Behandlungsarms. UESI werden unabhängig vom Schweregrad sowie auch als schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) dargestellt und umfassen:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom
- Neurologische Toxizität
- Infusionsbezogene Reaktion

- Makrophagenaktivierungssyndrom
- Tumorlysesyndrom
- Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3)
- Hypogammaglobulinaemie
- schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3)
- sekundäre primäre Malignität

Die Analyse der UE wird für die Vorbehandlungsphase, Behandlungsphase, Nachbehandlungsphase und gesamte Beobachtungsphase separat dargestellt. Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv.

Die Analyse der UE erfolgte auf Basis der Safety-Populationen. In beiden Studien wurde diese definiert als alle Patient:innen, die mindestens eine Liso-Cel Infusion bekommen haben.

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.

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.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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.

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

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

Da Patient:innen im Kontrollarm der Studie TRANSFORM die Möglichkeit hatten bei einem fehlendem CR oder PR bis Woche 9 nach Randomisierung, im Falle eines Fortschreitens der Erkrankung zu einem beliebigen Zeitpunkt oder wenn eine NAT aus Wirksamkeitsgründen ab 18 Wochen nach der Randomisierung erforderlich war, in den Interventionsarm zu wechseln (Crossover), werden ergänzende Analysen mit unterschiedlichen Modellen durchgeführt, um den Einfluss des Behandlungswechsels zu berücksichtigen. Diese sind unter Abschnitt 4.2.5.2.2.4 detailliert beschrieben.

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.

Subgruppenanalysen dienen der Identifikation von Patientengruppen und/oder Behandlungscharakteristika, die hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit besonders von der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie profitieren bzw. nicht profitieren. Um Unterschiede in der Effektivität der Behandlung in den spezifizierten Subgruppen zu untersuchen, wurden die Ergebnisse aller untersuchten, patientenrelevanten Endpunkte auf potenzielle Effektmodifikationen hin geprüft. Hierzu wurden die im jeweiligen statistischen Analyseplan präspezifizierten und in den jeweiligen Studienberichten dargestellten Subgruppenmerkmale herangezogen.

Analysierte Subgruppen innerhalb der Studie TRANSFORM

Für das vorliegende Dossier wurden die präspezifizierten sowie alle vom G-BA geforderten Subgruppen und dazugehörigen Kategorien analysiert. Bei quantitativen Merkmalen wurden die präspezifizierten Trennpunkte verwendet [55].

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Konsolidierte Abstammung (weiß vs. andere)
- Region (Europa vs. USA)
- NHL-Typ (DLBCL vs. HGBCL vs. PMBCL)
- DLBCL-NOS Subtyp (de novo vs. tiNHL)
- DLBCL-Subtyp basierend auf Zellursprung (GCB vs. ABC, non-GCB)
- NHL-Subtyp basierend auf Chromosomentranslokation (DHL/THL vs. non-DHL/THL)
- Status des vorherigen Ansprechens (refraktär vs. rezidiert)
- Status des vorherigen Ansprechens auf die Chemotherapie (chemorefraktär vs. chemosensitiv)
- sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3)
- ECOG PS (0 vs. ≥ 1)
- SPD ($\leq 50 \text{ cm}^2$ vs. $> 50 \text{ cm}^2$)
- LDH ($< 500 \text{ U/l}$ vs. $\geq 500 \text{ U/l}$)

Die Subgruppenanalysen wurden mit Hilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppen-Interaktion gerechnet, um den Einfluss der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe zu untersuchen. Ein p-Wert < 0,05 für den Interaktionstest deutet auf eine mögliche Effektmodifikation hin.

Gemäß den Vorgaben des G-BA werden Subgruppenanalysen für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte für die Studie TRANSFORM durchgeführt. Den in diesem Abschnitt genannten Kriterien folgend, wurden die angegebenen Grenzwerte hinsichtlich der Patientenzahl sowie der Ereignisanzahl angewendet.

Subgruppenanalysen für häufige UE nach SOC und PT (jegliche UE, schwere UE [CTCAE Grad ≥ 3], SUE) wurden nur dargestellt, wenn die Ergebnisse der UE nach SOC und PT für die Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Effekt zeigten.

Da es sich bei den Studien PILOT und TRANSCEND WORLD um einarmige Studien handelt, wurde auf die Darstellung der Subgruppen verzichtet. Ebenso werden Subgruppenanalyse für den indirekten Vergleich aufgrund unklarer Aussagekraft nicht berechnet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und

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.

indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). 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, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon 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.*

Im Rahmen der systematischen Studiensuche (siehe Abschnitt 4.2.3) konnte keine direkt vergleichende Studie für Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel (siehe Abschnitt 4.2.1) identifiziert werden.

In Anbetracht des Fehlens einer direkt vergleichenden Studie, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich über den gemeinsamen Brückenkomparator SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT) angestrebt. Zur Identifikation geeigneter Studien für diesen Vergleich wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Dabei wurde die RCT ZUMA-7 identifiziert, die Axicabtagen-Ciloleucel mit einer SoC vergleicht.

Eine wichtige Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich ist deren Ähnlichkeit.

Prüfung der Ähnlichkeit der Studien TRANSFORM und ZUMA-7

Die Ähnlichkeit zwischen den eingeschlossenen Studien TRANSFORM und ZUMA-7 wird anhand folgender Parameter beurteilt:

- Komparator
- Studiendesign
- Patientenpopulation
- Versorgungskontext
- Studienzeitraum und Beobachtungszeiten
- Operationalisierung der Endpunkte

Eine ausführliche Beschreibung der Studien TRANSFORM und ZUMA-7 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.

Datenquellen

Die primäre Datenquelle für die im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Studienergebnisse der Studie ZUMA-7 sind die Ergebnisse des EPAR (Datenschnitt 18.03.2021) [56]. Ergänzt werden diese durch Ergebnisse aus dem Biologics License Application (BLA) Clinical Review and Evaluation der Food and Drug Administration (FDA) [57] und Publikationen [56, 58-70]. Für Liso-Cel lagen Ergebnisse der Studie TRANSFORM (Datenschnitt 13.05.2022) aus dem Studienbericht sowie patientenindividuelle Daten vor.

Die mediane Nachbeobachtungszeit für die ITT-Population der Studie ZUMA-7 betrug 24,9 Monate und die der TRANSFORM 17,5 Monate. Für alle Wirksamkeitsendpunkte (OS, EFS, PFS, Gesamtansprechen) wurden die jeweiligen ITT-Populationen herangezogen. Diese umfassten in der TRANSFORM Studie 92 Patient:innen im Liso-Cel-Arm und 92 Patient:innen

im Kontrollarm und in der ZUMA-7 Studie 180 Patient:innen im Axicabtagen-Ciloleucel-Arm und 179 Patient:innen im Kontrollarm. Für die Verträglichkeit wurden die entsprechenden Safety-Populationen verwendet (TRANSFORM: N = 92 im Liso-Cel-Arm und N = 91 im Kontrollarm; ZUMA-7: N = 170 im Axicabtagen-Ciloleucel-Arm und N = 168 im Kontrollarm).

Komparator

Bei beiden herangezogenen Studien TRANSFORM und ZUMA-7 wurden die entsprechenden CAR-T-Zelltherapien jeweils mit einem ähnlichen Komparator verglichen (SoC, bestehend aus einer Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT). Die HDCT und autoSZT wurden in beiden Studien identisch durchgeführt und R-ICE, R-GDP und R-DHAP als Salvage-Chemotherapien eingesetzt. Unterschiede bestehen bei der Verwendung von R-ESHAP und R-DHAX, die ausschließlich in der Studie ZUMA-7 als mögliches Salvage-Regime in Frage kamen. Einerseits wurden R-ESHAP und R-DHAX jedoch nur bei einem kleinen Teil der Patient:innen tatsächlich eingesetzt [71], andererseits sind diese Behandlungen als Salvage-Regime als ebenso zweckmäßig wie R-ICE, R-GDP oder R-DHAP einzustufen.

Weiter wurden in der Studie TRANSFORM jeweils 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie verabreicht, innerhalb der Studie ZUMA-7 konnten zwischen 2 und 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie gewählt werden. Da der Anzahl der Zyklen der Induktionstherapie eine eher untergeordnete Rolle für den Behandlungserfolg zugeordnet wird, ist diese Diskrepanz als vernachlässigbar anzusehen [2, 3]. Dies wird auch durch die nahezu identischen Ansprechraten in den Kontrollarmen beider Studien gestützt (ORR in der Studie TRANSFORM 48,9 % vs. 50,3 % in der Studie ZUMA-7, vergleiche auch Tabelle 4-103).

Insgesamt sind die Vergleichsarme der Studien TRANSFORM und ZUMA-7 somit hinreichend ähnlich, sodass sie als gemeinsamer Brückenkompator für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher verwendet werden können.

Studiendesign

Das Design der Studien TRANSFORM und ZUMA-7 ist weitestgehend vergleichbar. Bei beiden Studien handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studien. Die Randomisierung auf die Behandlungsarme erfolgte jeweils im Verhältnis 1:1. Eine Großzahl der Studienzentren war in beiden Studien in Nordamerika und Europa lokalisiert.

In der Studie TRANSFORM hatten Patient:innen im Kontrollarm, wie in Abschnitt 4.2.5.2.2.4 erläutert die Möglichkeit hatten, bei fehlendem CR oder PR bis Woche 9 nach Randomisierung, im Falle eines Fortschreitens der Erkrankung zu einem beliebigen Zeitpunkt oder wenn eine NAT aus Wirksamkeitsgründen ab 18 Wochen nach der Randomisierung erforderlich war, in den Interventionsarm zu wechseln (Crossover). In der Studie ZUMA-7 war im Studienprotokoll kein Crossover vorgesehen, dennoch war eine Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel oder anderen kommerziell erhältlichen CAR-T-Zelltherapien nach Scheitern der Behandlung (Progression oder fehlendes Ansprechen) im Kontrollarm der Studie ZUMA-7 möglich. Insgesamt wechselten in der Studie TRANSFORM 66,3 % der Patient:innen des Kontrollarms zu

Liso-Cel, in der Studie ZUMA-7 erhielten 56 % der Patient:innen des Kontrollarms eine anschließende CAR-T-Zelltherapie [71].

Im Zeitraum zwischen Leukapherese und Infusion der CAR-T-Zellen war in beiden Studien eine Bridging-Therapie möglich, die sich jedoch in ihrer Art unterschied. In der Studie TRANSFORM war eine Bridging-Therapie in Form einer Salvage-Chemotherapie möglich (siehe Tabelle 4-19), während die Studie ZUMA-7 ausschließlich die Gabe von nicht-krankheitsmodifizierenden Kortikosteroiden zuließ (siehe Tabelle 4-84). In der Studie TRANSFORM erhielten 63 % der Patient:innen in der ITT-Population im Liso-Cel-Arm eine Bridging-Chemotherapie (Tabelle 4-20) [72], in der Studie ZUMA-7 entsprechend 36 % eine Bridging-Therapie mit Kortikosteroiden [73].

Beide Studien sind in eine Vorbehandlungsphase, eine Behandlungsphase sowie eine Nachbehandlungsphase und eine Long-Term-Follow-Up-Phase eingeteilt. Patient:innen hatten zudem jeweils die Möglichkeit der Teilnahme an einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie. Hierbei bestehen nur vernachlässigbare Unterschiede in der Dauer der Berichtzeiträume. So wurde das Ansprechen in der Studie TRANSFORM nach Woche 9 (nach 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie) und in der Studie ZUMA-7 nach 50 Tagen (etwa nach Woche 7,1; nach 2 – 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie) erhoben. Weitere Erhebungen in der Behandlungsphase fanden in der Studie TRANSFORM nach Woche 18 (nach erfolgter autoSZT) und in der Studie ZUMA-7 nach Tag 100 von Baseline (etwa nach Woche 14,3) sowie in der Studie TRANSFORM in der Nachbeobachtungsphase nach Woche 24 bzw. 6 Monaten und in der Studie ZUMA-7 an Tag 150 (etwa nach 21,4 Wochen bzw. 5,4 Monaten) statt. Die Long-Term-Follow-Up-Phase erfolgte in der Studie TRANSFORM ab Monat 6 alle 3 Monate bis Monat 24, dann alle 12 Monate bis zum Studienende nach Monat 36. In der Studie ZUMA-7 wurde die Erhebung während der Long-Term-Follow-Up-Phase ab Tag 150 alle 3 Monate bis Monat 24, dann alle 6 Monate ab Monat 30 bis zum Studienende nach Monat 60 durchgeführt. Somit ergeben sich innerhalb der Studie ZUMA-7 geringfügig kürzere Abstände zwischen den Studienvisiten als in der Studie TRANSFORM.

Patientenpopulation

Trotz gewisser Unterschiede in den Patientenpopulationen der Studien TRANSFORM und ZUMA-7 sind sie als grundsätzlich vergleichbar zu werten.

Wichtige Ein-/Ausschlusskriterien beider Studien waren weitgehend überlappend. Die Studie TRANSFORM umfasste erwachsene Patient:innen im Alter von 18 bis 75 Jahren mit einem DLBCL NOS (de novo, tiNHL), HGBCL mit MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie, PMBCL, THRBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. In die Studie ZUMA-7 wurden erwachsene Patient:innen mit DLBCL NOS, HGBCL mit oder ohne MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements, DLBCL transformiert aus einem follikulären Lymphom (tFL), THRBCL, primär kutanem DLBCL der unteren Extremität („leg type“) oder einem Epstein-Barr-Virus (EBV)- positivem DLBCL eingeschlossen, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie

rezidierten oder primär refraktär waren. In beiden Studien litt die große Mehrheit der Patient:innen hauptsächlich unter einem DLBCL (64 % in der Studie TRANSFORM, 69 % in der Studie ZUMA-7) bzw. einem HGBCL (23 % in der Studie TRANSFORM, 16 % in der Studie ZUMA-7) [72, 73]. Ebenso waren die Anteile der Patient:innen mit einem Rezidiv oder primärer Refraktärität in beiden Studien nahezu identisch. Weiter wurden nur sehr wenige Patient:innen mit FL3B, PMBCL, tFL, bzw. primär kutanem DLBCL vom Leg-Typ und EBV-positivem DLBCL eingeschlossen (vergleiche Tabelle 4-20 und Tabelle 4-85). Gemäß aktuellen internationalen Leitlinien werden all diese Tumor-Entitäten vergleichbar behandelt [6, 12, 23].

Beide Studien schlossen Patient:innen mit einem ECOG PS von 0 oder 1, ohne vorherige auto- bzw. alloSZT ein. Auch die Kriterien für u. a. vorherige Therapien, kardiovaskuläre Einschränkungen und zum Ausschluss gewisser (Infektions)-Krankheiten waren sehr ähnlich. Gewisse Unterschiede bestehen jedoch beispielsweise im Einschluss von Patient:innen mit sekundärem ZNS-Lymphom und bei Patient:innen mit bestimmten Laborparametern. So war in der Studie TRANSFORM der Einschluss von Patient:innen mit sekundärem ZNS-Lymphom oder niedriger absoluter Lymphozytenzahl erlaubt.

Wie aus Tabelle 4-20 und Tabelle 4-85 hervorgeht, sind die demografischen und klinischen Charakteristika beider Studien hinreichend vergleichbar. Insbesondere spiegeln die Patient:innen in beiden Studien eine Gruppe von Hochrisikopatient:innen mit besonderem therapeutischen Bedarf wider. Die geringfügigen Unterschiede zwischen den Studien sind größtenteils auf die leicht variierenden Ein-/Ausschlusskriterien zurückzuführen.

Versorgungskontext

Es ist bei beiden Studien TRANSFORM und ZUMA-7 von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Beide Studien wurden ausschließlich in Nordamerika, Europa, Israel und Japan durchgeführt. Dabei handelt es sich überwiegend um westliche Industrieländer, wobei ein Großteil der Patient:innen in Europa und Nordamerika rekrutiert wurde.

Studienzeitraum und Beobachtungszeiten

Die Studie TRANSFORM wurde von Oktober 2018 bis Mai 2022 (aktuellster Datenschnitt) durchgeführt; die Studie ZUMA-7 von Januar 2018 bis März 2021 (aktuellster Datenschnitt). Somit wurden die Studien in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt, weshalb die klinische Situation vergleichbar ist und ein möglicher medizinischer Fortschritt den indirekten Vergleich nicht beeinflusst.

Operationalisierung der Wirksamkeitsendpunkte

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Wirksamkeitsendpunkte anhand adjustierter indirekter Vergleiche untersucht: EFS, OS, PFS, und ORR. Wie in Abschnitt 4.2.5.2.2.4 erläutert, wurden die Endpunkte in beiden Studien auf eine vergleichbare Weise definiert. Für die Response-Kriterien zum ORR wurden in beiden Studien die Lugano-Kriterien angewendet (siehe Anhang 4-F) und die zentrale Beurteilung durch das IRC heran-

gezogen. Lediglich das PFS wurde in der Studie ZUMA-7 vom ärztlichen Fachpersonal beurteilt und in der Studie TRANSFORM durch das IRC. Weiter wurde bei der Auswertung des PFS in der Studie TRANSFORM Patient:innen bei Initiierung einer NAT (ohne ein vorheriges PFS Ereignis) zensiert. Diese Zensierung des PFS wurde in der Studie ZUMA-7 nicht durchgeführt.

Gemäß Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9 waren die Ereignisse sowie die zugrundeliegenden Zensierungsregeln für das EFS vergleichbar definiert [9]. Ein geringfügiger Unterschied bestand darin, dass Patient:innen der Studie TRANSFORM, die eine NAT aufgrund anderer Gründe als Wirksamkeitsbedenken begonnen haben, entsprechend zensiert wurden, während die Einleitung einer NAT in ZUMA-7 – ungeachtet des Grundes – als EFS-Ereignis definiert wurde. Weiter ist zu erwähnen, dass das Ausbleiben des Ansprechens (CR oder PR wird nicht erreicht) bis Woche 9 nach der Randomisierung (nach 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie im Kontrollarm und 5 Wochen nach der Liso-Cel-Infusion im Interventionsarm) als ein EFS-Ereignis in der Studie TRANSFORM gewertet wurde. In der Studie ZUMA-7 wurde hingegen das Ausbleiben des Ansprechens bis Tag 150 (ca. 21,4 Wochen) herangezogen. Da jedoch der entsprechenden Ereigniszeit die erste dokumentierte SD vor oder an Tag 150 zugrunde liegt (z. B. gemäß Bewertungen zu Tag 50 oder Tag 100 nach Protokoll), kann nicht davon ausgegangen werden, dass diese Diskrepanz zwischen den Studien die Aussagekraft des indirekten Vergleichs grundsätzlich infrage stellt.

Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte

Die Definitionen der Beobachtungszeit von TEAE unterscheiden sich zwischen den Studien dahingehend, dass mehr entsprechende Ereignisse in der Studie TRANSFORM als in der Studie ZUMA-7 erwartet werden können, sodass die indirekten Vergleiche eher konservative Schätzer des Behandlungseffekts Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel darstellen. Der Grund hierfür ist, dass der Startzeitpunkt für die Klassifizierung eines TEAE in der Studie TRANSFORM als der Zeitpunkt der Randomisierung definiert war, in der Studie ZUMA-7 jedoch als Zeitpunkt des Behandlungsstarts (d. h. Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel im Behandlungsarm oder erste Dosis der Salvage-Chemotherapie im Kontrollarm). Deswegen werden UE, die zwischen Bridging-Therapie und Infusion der CAR-T-Zellen auftreten in der Studie TRANSFORM – im Gegensatz zur Studie ZUMA-7 – als TEAE gezählt. Das Ende des Berichtszeitraum war in der Studie TRANSFORM definiert als 90 Tage nach dem letzten Zyklus einer Salvage-Chemotherapie (Kontrollarm), 90 Tage nach Infusion mit Liso-Cel (Interventionsarm und Crossover-Patient:innen) oder bis zum Start einer NAT, je nachdem was zuerst eintrat. In der Studie ZUMA-7 war solch ein explizites Datum nicht vorgegeben, es sollten jedoch alle UE bis einschließlich Tag 150 nach Randomisierung oder bis zum Start einer NAT, je nachdem was zuerst eintrat, beobachtet werden.

Die Definitionen und Klassifizierungen (insb. jegliche UE, schwere UE, Zytokin-Freisetzungssyndrom, schwere Infektionen, Hypogammaglobulinemia, und Neurologische Toxizität) waren sehr ähnlich in beiden Studien. Eine Ausnahme bildeten die (schweren) länger anhaltenden Zytopenien, die – im Gegensatz zur Studie TRANSFORM – für die Studie ZUMA-7 mithilfe von MedDRA-Abfragen abgeleitet wurden. Um einen sachgerechten Vergleich zur Studie

TRANSFORM herzustellen, wurde deswegen auf den BLA Clinical Review and Evaluation der FDA zurückgegriffen, der auch die laborbasierten Zytopenien berichtete [57].

Fazit

In der Gesamtschau zeigen das Studiendesign, der gemeinsame Brückenkomparator, die Ein-/Ausschlusskriterien, die Studienpopulationen und die Operationalisierungen der Endpunkte in den Studien hinreichende Ähnlichkeit um einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. [74] über den gemeinsamen Brückenkomparator SoC durchzuführen. Dieser Vergleich ist geeignet den Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel mit ausreichender Aussagesicherheit zu bewerten.

Um den Einfluss der verbleibenden Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu untersuchen, wurde der indirekte Vergleich nach Bucher um einen anchored Matching-adjusted indirect comparison (anchored MAIC) erweitert, der eine Weiterentwicklung des herkömmlichen adjustierten indirekten Vergleichs darstellt. Durch eine dem adjustierten indirekten Vergleich vorgeschaltete Selektion (Matching) und Gewichtung der Patient:innen aus der Studie TRANSFORM wird eine optimale Balancierung zwischen den Patientenpopulationen beider Studien erreicht (siehe Abschnitt „Ergänzende anchored MAIC-Analyse“).

Methodik

Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. durchgeführt [74]. Dabei werden die direkten Schätzer (stratifizierte HRs bzw. OR) von Liso-Cel (A) gegenüber SoC (B) (Θ_{AB}) und die direkten Schätzer (stratifizierte HRs bzw. OR) von Axicabtagen-Ciloleucel (C) gegenüber SoC (Θ_{BC}) verwendet, um den Effekt von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel (Θ_{AC}) über den Brückenkomparator (SoC) zu schätzen. Zur Berechnung des indirekten Vergleichs wurde die Software „R“ (Version 4.2.2.) verwendet.

Ergänzende anchored MAIC-Analyse

Um die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nach Bucher auf ihre Robustheit zu überprüfen, wird zusätzlich eine anchored MAIC-Analyse durchgeführt. Für die anchored MAIC-Analyse wird der indirekte Vergleich nach Bucher eine Selektion (Matching) und Gewichtung der Patient:innen aus der Studie TRANSFORM erweitert. Dabei werden ausgewählte Patientencharakteristika der Patient:innen aus der Studie TRANSFORM an die der Patient:innen der Studie ZUMA-7 angeglichen.

Die anchored MAIC-Analyse (über den gemeinsamen Brückenkomparator SoC) wurde für das Gesamtüberleben, EFS, PFS und ORR durchgeführt. Für die Gesamtraten der UE sowie die UESI Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurologische Toxizitäten wurde eine MAIC-Analyse ohne Brückenkomparator (unanchored) durchgeführt. Die Wahl der unanchored MAIC-Analyse basierte darauf, dass für den Kontrollarm der Studie ZUMA-7 keine oder nur sehr begrenzte Daten vorlagen und es im Fall des Zytokin-Freisetzungssyndrom klinisch nicht sinnvoll ist den Kontrollarm als gemeinsame Vergleichsgruppe zu verwenden, da es sich hierbei um ein spezifisches UE der CAR-T-Zelltherapien handelt.

Die folgenden Faktoren wurden zuerst als Selektions-Kriterien (Matching) in der MAIC-Analyse verwendet (d. h. Patient:innen in der Studie TRANSFORM, die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen):

- Histologie der Erkrankung
- Beteiligung des ZNS
- Absolute Lymphozytenzahl

Anschließend wurden folgende Faktoren zur Gewichtung der Patient:innen in der Studie TRANSFORM herangezogen um sicherzustellen, dass eine angemessene Anzahl an inhaltlich relevanten Faktoren berücksichtigt wird und gleichzeitig eine ausreichend große Stichprobengröße zugrunde liegt. Informationen zur Identifikation dieser Faktoren sowie zu deren Bestätigung und Bestimmung einer Rangfolge durch ein Gremium von Experten sind im Technical Report nachzulesen [9]:

- Alter, Geschlecht und Region
- sAAIPI
- SPD
- Status des vorherigen Ansprechens
- NHL-Typ basierend auf der chromosomalen Translokation
- Histologie der Erkrankung

Effektschätzer für die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liso-Cel gegenüber der Vergleichstherapie werden aus der Differenz der Schätzung des Effektes für Liso-Cel vs. SoC auf Grundlage der angepassten individuellen Patientendaten und dem Ergebnis für die Vergleichsstudie auf Basis der publizierten aggregierten Axicabtagen-Ciloleucel Daten abgeleitet.

Für Ereigniszeitanalysen der Wirksamkeit werden gewichtete individuelle Patientendaten aus den Liso-Cel Studien gegenüber pseudoindividuellen Patientendaten aus der Vergleichsstudie verglichen. Dies geschieht anhand eines stratifizierten, gewichteten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit einem binären Behandlungsindikator (Liso-Cel vs. Vergleichstherapie).

Für binäre Endpunkte (Endpunkte ORR und UE) wurde das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) sowie die Risikodifferenz (RD) zusammen mit den jeweils zugehörigen zweiseitigen 95%-KI und den zugehörigen p-Werten dargestellt. Grundlage war ein gewichtetes unstratifiziertes generalisiertes Modell mit geeigneter Linkfunktion.

Für eine detaillierte Herleitung und Darstellung der Faktoren sowie der Methodik, siehe die Technical Report der MAIC-Analyse [9].

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 4-13: 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 |
|--|----------------------------|-------------------|--|---|---|
| TRANSFORM (JCAR017-BCM-003) | ja | ja | laufend | 10/2018 – voraussichtlich 12/2023 1. Datenschnitt: 26.11.2019 2. Datenschnitt: 10.11.2020 3. Datenschnitt: 08.03.2021 4. Datenschnitt: 13.05.2022 | <u>Arm A:</u> 3 Zyklen Salvage-Chemotherapie (zu wählen aus R-ICE, R-GDP oder R-DHAP) gefolgt von einer HDCT (BEAM-Protokoll) mit autoSZT <u>Arm B:</u> LDC (Fludarabin + Cyclophosphamid) und einmalige Infusion von Liso-Cel; optional: nach Ermessen des Prüfarztes/ der Prüfarztin Bridging-therapie (zu wählen aus einem der oben aufgeführten Salvage-Chemotherapie-Regime) während der Herstellung der CAR-T-Zellen |
| Abkürzungen: autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; BEAM: Carmustin (BCNU), Etoposid, Cytarabin und Melphalan; CAR: chimärer Antigenrezeptor; DHAP: Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin; GDP: Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin; HDCT: Hochdosischemotherapie; ICE: Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; R: Rituximab; SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Stand der Informationen ist der 27.04.2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| / | Nicht zutreffend. |

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.

Zunächst wurde am 27.04.2023 eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und The Cochrane Library zur Identifizierung von relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel als Komparator durchgeführt. Zur Bewertung der Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien herangezogen. Insgesamt ergab die Recherche 32 Treffer, von denen 20 nach Entfernung der Duplikate

(n = 12) anhand der Titel und Abstracts gesichtet wurden. Diese Recherche ergab keine Treffer einer geeigneten RCT im AWG (siehe Abbildung 4-1).

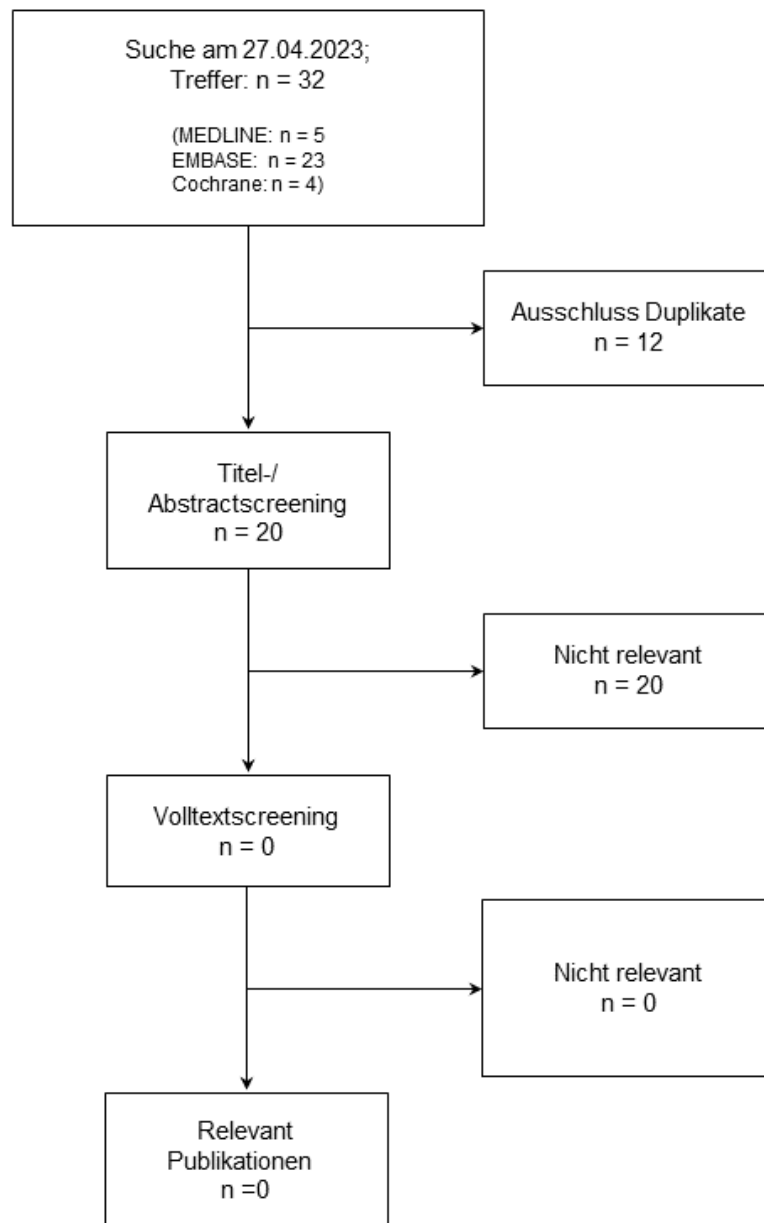


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Axicabtagen-Ciloleucel

Aufgrund von fehlenden RCT, die Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel direkt miteinander vergleichen, wurde am 27.04.2023 eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und The Cochrane Library zur Identifizierung von relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Liso-Cel ohne Einschränkung auf die zVT durchgeführt. Zur Bewertung der Relevanz wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Ein- und

Ausschluss von Studien herangezogen. Insgesamt ergab die Recherche 66 Treffer, von denen 36 nach Entfernung der Duplikate ($n = 30$) anhand der Titel und Abstracts gesichtet wurden. Publikationen. Die nicht relevanten Publikationn ($n = 32$) wurden ausgeschlossen, sodass 4 Publikationen verblieben, welche sich auf die dieser Nutzenbewertung zugrundeliegende Studie TRANSFORM bezieht. Es handelt sich dabei um eine vergleichende Studie von Liso-Cel und SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT). Da der frühere Therapiestandard (SoC) vom G-BA im Jahr 2021 als zweckmäßig betrachtet wurde und mit der pivotalen Studie TRANSFORM direkt vergleichende Evidenz hierzu vorliegt, wird diese ergänzend dargestellt.

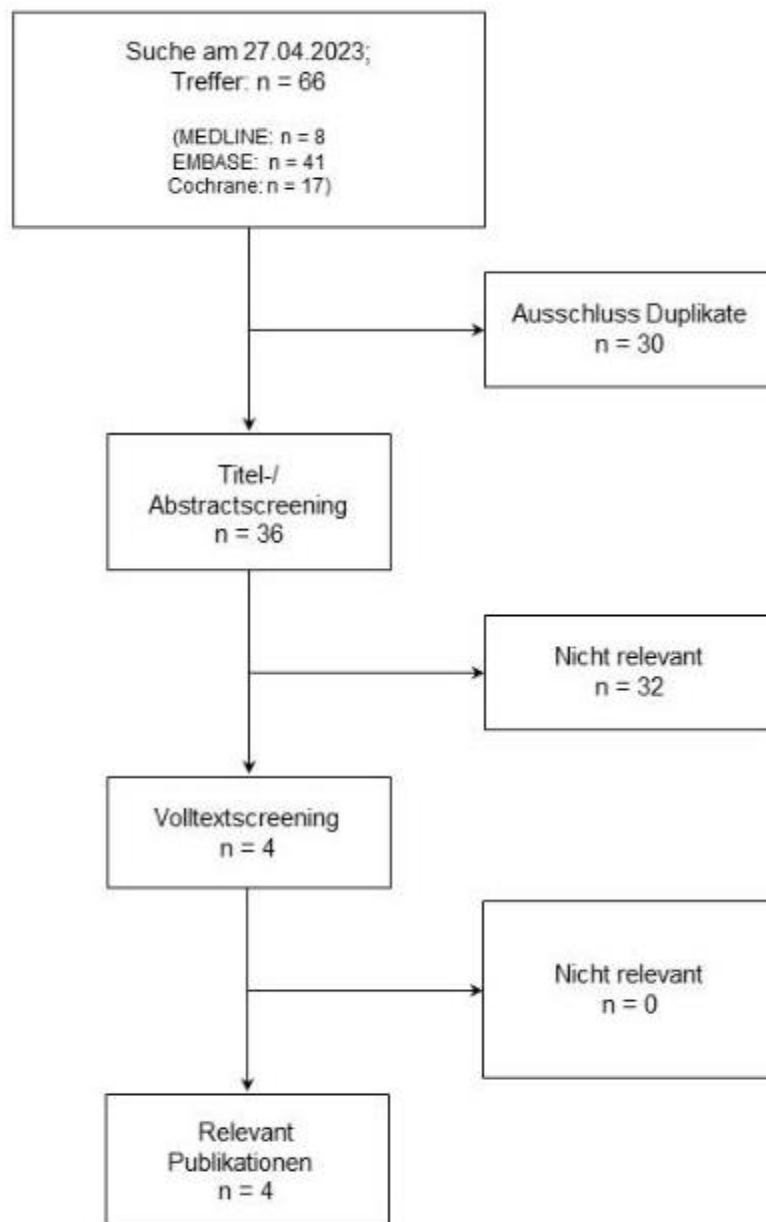


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-13) 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 4-15: 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) |
|---|--|---|---|--|
| TRANS-FORM | clinicaltrials.gov: NCT03575351 [75] EUCTR: 2018-000929-32 [76] ICTRP: 2018-000929-32-ES [77] | ja | ja | laufend |
| <p>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.</p> <p>Abkürzungen: EU: Europäische Union; EUCR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform</p> | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 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.

Stand der Informationen ist der 27.04.2023.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG

Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) 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 4-16: 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) |
|---|--------------------------------|---|---|---|
| Es wurde keine relevante Studie auf der Internetseite des G-BA identifiziert. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA k. A. = keine Angabe | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 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.

Stand der Informationen ist der 27.04.2023.

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 4-17: 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]) |
| TRANSFORM | ja | ja | nein | ja [72] | ja [75-77] | ja [78-81] |

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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.

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.

Tabelle 4-18: 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 |
|--|---|---|---|---|--|---|
| TRANS-FORM | RCT, offen, parallel, mit der Möglichkeit eines Behandlungswechsels | Erwachsene mit DLBCL NOS (de novo oder tiNHL), HGBCL mit MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie, PMBCL, THRBCL, oder FL3B gemäß WHO 2016 Klassifikation, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind ^a | Arm A: SoC (n = 92) Arm B: Liso-Cel (n = 92) | <u>Studiendauer:</u> 5 Jahre <u>1. Datenschnitt:</u> 26.11.2019 <u>2. Datenschnitt:</u> 10.11.2020 <u>3. Datenschnitt:</u> 08.03.2021 <u>4. Datenschnitt:</u> 13.05.2022 | USA, Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich), Japan 10/2018 – voraussichtlich 12/2023 | <u>Primärer Endpunkt:</u> • Ereignisfreies Überleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Ansprechen (ORR, CRR, DOR) • Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) • Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS) • Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) |
| <p>a: Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind dem Studienprotokoll der Studie TRANSFORM zu entnehmen [82].</p> <p>Abkürzungen: BCL: B-Zell-Lymphom (B-cell lymphoma); CRR: Rate des kompletten Ansprechens (complete response rate); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma „Additional concerns“ Subskala; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B); HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); NOS: nicht anderweitig spezifiziert (not otherwise specified), ORR: Gesamtansprechen (overall response rate); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal B-cell lymphoma); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SoC: Therapiestandard (Standard of Care); tiNHL: Transformiertes indolentes Non-Hodgkin-</p> | | | | | | |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|---|--|---|--|--|--|
| | <RCT, doppelblind/einfach , verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | | <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung > | | |
| Lymphom; THRBCL: T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom (T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); WHO: World Health Organisation | | | | | | |

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Liso-Cel | SoC | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|-----------|--|---|---|
| TRANSFORM | <u>Liso-Cel:</u> Einmalige Infusion mit Liso-Cel mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen an Tag 29 | <u>SoC:</u> 3 Zyklen einer Salvage- Chemotherapie, bestehend aus Rituximab in Kombination mit einem der folgenden Regime: DHAP, ICE oder GDP (Wirkstoffe nachfolgend aufgeführt) 1. R-DHAP: Rituximab 375 mg/m ² - Tag 1, Dexamethason 40 mg – Tag 1 bis 4, Cytarabin 2×2000 mg/m ² - Tag 2, Cisplatin 100 mg/m ² - Tag 1 oder 2. R-ICE: Rituximab 375 mg/m ² - Tag 1, Ifosfamid 5000 mg/m ² - Tag 2, Etoposid 100 mg/m ² - Tag 1 bis 3, Carboplatin AUC 5 (Maximaldosis 800 mg) – Tag 2 oder 3. R-GDP: Rituximab 375 mg/m ² - Tag 1, Dexamethason 40 mg – Tag 1 bis 4, Gemcitabin 1000 mg/m ² - Tag 1 und 8, Cisplatin 75 mg/m ² - Tag 1 Gefolgt von folgender Therapie bei Patient:innen, die ein Ansprechen erreichen: <u>HDCT (BEAM) + autoSZT:</u> Carmustin (BCNU) 300 mg/m ² - Tag 1, Etoposid 200 mg/m ² - Tag 2 bis 5, Cytarabin 200 mg/m ² - Tag 2 bis 5, Melphalan | Als LDC wird Fludarabin i.v. (30 mg/m ² /Tag für 3 Tage) und Cyclophosphamid i.v. (300 mg/m ² /Tag für 3 Tage) eingesetzt (Start: 5 bis 7 Tage vor der Infusion mit Liso-Cel; Abschluss: mindestens 2 Tage vor der Infusion mit Liso-Cel). Im Zeitraum von 30 bis 60 Minuten vor der Verabreichung von Liso-Cel sollten die Patienten eine Prämedikation mit Paracetamol (500 – 650 mg p.o.) und Diphenhydramin (25 – 50 mg p.o. oder i.v.) oder falls nicht verfügbar, einem anderen H1- Antihistaminikum (p.o. oder i.v.) erhalten. Patient:innen im Interventionsarm konnten nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin während der Herstellung von Liso-Cel (d. h. zwischen Leukapherese und vor LDC) eine Bridging-Chemotherapie mit einem der aufgeführten Salvage-Chemotherapie-Regime erhalten. Prophylaktische Behandlungen/Maßnahmen werden für Patienten mit einem Risiko für ein Tumorlysesyndrom dringend empfohlen. Die Verwendung von Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen und/oder Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren ist gemäß den institutionellen oder klinischen Standards erlaubt. Eine prophylaktische Antikoagulation zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse ist gemäß den institutionellen oder klinischen Standards zulässig. |

| Studie | Liso-Cel | SoC | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|--|----------|---|---|
| | | 140 mg/m ² - Tag 6, und autoSZT | |
| Abkürzungen: AUC: area under the curve; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; BEAM: Carmustin (BCNU): Etoposid, Cytarabin und Melphalan; CAR: chimärer Antigenrezeptor; DHAP: Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin; GDP: Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin; HDCT: Hochdosischemotherapie; ICE: Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid; i.v.: intravenös; IL: Interleukin; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (lymphodepleting chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; p.o.: per oral R: Rituximab; SoC: Therapiestandard (Standard of Care); TNF: Tumornekrosefaktor; ZNS: Zentralnervensystem | | | |

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|---|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------|
| | SoC Non-Cross- over (N = 31) | SoC Crossover (N = 61) | SoC Gesamt (N = 92) | Liso-Cel (N = 92) |
| Alter [Jahre] | | | | |
| Mittelwert | 50,5 | 56,1 | 54,2 | 58,3 |
| Median | 50,0 | 60,0 | 58,0 | 60,0 |
| Min; Max | 26, 72 | 29, 75 | 26, 75 | 20, 74 |
| Standardabweichung | 15,70 | 12,70 | 13,90 | 12,60 |
| Altersgruppe [n (%)] | | | | |
| < 65 Jahre | 24 (77,4) | 43 (70,5) | 67 (72,8) | 56 (60,9) |
| ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre | 7 (22,6) | 16 (26,2) | 23 (25,0) | 36 (39,1) |
| ≥ 75 Jahre | 0 | 2 (3,3) | 2 (2,2) | 0 |
| Geschlecht [n (%)] | | | | |
| Weiblich | 11 (35,5) | 20 (32,8) | 31 (33,7) | 48 (52,2) |
| Männlich | 20 (64,5) | 41 (67,2) | 61 (66,3) | 44 (47,8) |
| Ethnie [n (%)] | | | | |
| Hispanisch oder lateinamerikanisch | 1 (3,2) | 2 (3,3) | 3 (3,3) | 3 (3,3) |
| Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch | 19 (61,3) | 43 (70,5) | 62 (67,4) | 65 (70,7) |
| Konsolidierte Abstammung [n (%)] | | | | |
| Asiatisch | 2 (6,5) | 6 (9,8) | 8 (8,7) | 10 (10,9) |
| Schwarz oder Afroamerikanisch | 2 (6,5) | 1 (1,6) | 3 (3,3) | 4 (4,3) |
| Weiß | 17 (54,8) | 38 (62,3) | 55 (59,8) | 54 (58,7) |

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|--|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------|
| | SoC Non-Cross- over (N = 31) | SoC Crossover (N = 61) | SoC Gesamt (N = 92) | Liso-Cel (N = 92) |
| BSA [m²] | | | | |
| Mittelwert | 1,99 | 1,94 | 1,95 | 1,89 |
| Median | 1,95 | 1,96 | 1,96 | 1,89 |
| Min; Max | 1,4; 2,8 | 1,4; 2,5 | 1,4; 2,8 | 1,2; 2,5 |
| Standardabweichung | 0,28 | 0,26 | 0,27 | 0,25 |
| BMI [kg/m²] | | | | |
| Mittelwert | 28,536 | 26,942 | 27,485 | 27,703 |
| Median | 28,727 | 26,375 | 27,290 | 26,306 |
| Min; Max | 17,72; 48,89 | 17,39; 38,19 | 17,39; 48,89 | 17,83; 53,46 |
| Standardabweichung | 7,335 | 4,953 | 5,881 | 5,787 |
| Region [n (%)] | | | | |
| USA | 18 (58,1) | 39 (63,9) | 57 (62,0) | 58 (63,0) |
| Europa | 12 (38,7) | 19 (31,1) | 31 (33,7) | 29 (31,5) |
| Japan | 1 (3,2) | 3 (4,9) | 4 (4,3) | 5 (5,4) |
| ECOG PS bei Baseline [n (%)] | | | | |
| 0 | 17 (54,8) | 32 (52,5) | 49 (53,3) | 46 (50,0) |
| ≥ 1 | 14 (45,2) | 29 (47,5) | 43 (46,7) | 46 (50,0) |
| EKG [n (%)] | | | | |
| Normal | 23 (74,2) | 36 (59,0) | 59 (64,1) | 62 (67,4) |
| Abnormal | 8 (25,8) | 24 (39,3) | 32 (34,8) | 29 (31,5) |
| Abnormal – Klinisch nicht signifikant | 8 (25,8) | 22 (36,1) | 30 (32,6) | 28 (30,4) |
| Abnormal – Klinisch signifikant | 0 | 2 (3,3) | 2 (2,2) | 1 (1,1) |
| MMSE | | | | |
| Mittelwert | 28,3 | 28,8 | 28,6 | 28,3 |
| Median | 29,0 | 29,0 | 29,0 | 29,0 |
| Min; Max | 21; 30 | 22; 30 | 21; 30 | 17; 30 |
| Standardabweichung | 2,1 | 1,7 | 1,8 | 2,1 |
| MMSE-Bewusstseinslevel [n (%)] | | | | |
| Aufmerksam/ansprechbar | 30 (96,8) | 57 (93,4) | 87 (94,6) | 83 (90,2) |
| Müde | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Benommen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Komatös/nicht ansprechbar | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|--|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------|
| | SoC Non-Cross- over (N = 31) | SoC Crossover (N = 61) | SoC Gesamt (N = 92) | Liso-Cel (N = 92) |
| Neurologische Untersuchung [n (%)] | | | | |
| Normal | 30 (96,8) | 57 (93,4) | 87 (94,6) | 85 (92,4) |
| Abnormal | 1 (3,2) | 4 (6,6) | 5 (5,4) | 7 (7,6) |
| FEV1 [%] | | | | |
| Mittelwert | 90,535 | 87,9 | 88,788 | 86,445 |
| Median | 92 | 86 | 88 | 82 |
| Min; Max | 57,00; 121,70 | 42,00; 142,00 | 42,00; 142,00 | 50,00; 121,00 |
| Standardabweichung | 18,432 | 17,496 | 17,759 | 14,813 |
| LVEF [%] | | | | |
| Mittelwert | 61,642 | 58,665 | 59,668 | 60,949 |
| Median | 60 | 59 | 60 | 61 |
| Min; Max | 45,00; 84,00 | 41,00; 76,00 | 41,00; 84,00 | 45,00; 80,00 |
| Standardabweichung | 7,834 | 6,599 | 7,138 | 6,955 |
| LVEF-Gesamtinterpretation [n (%)] | | | | |
| Normal | 31 (100,0) | 56 (91,8) | 87 (94,6) | 84 (91,3) |
| Abnormal | 0 | 5 (8,2) | 5 (5,4) | 8 (8,7) |
| Abnormal – Klinisch nicht signifikant | 0 | 4 (6,6) | 4 (4,3) | 8 (8,7) |
| Abnormal – Klinisch signifikant | 0 | 1 (1,6) | 1 (1,1) | 0 |
| Sauerstoffsättigung [%] | | | | |
| Mittelwert | 97,19 | 97,47 | 97,38 | 97,13 |
| Median | 98 | 98 | 98 | 97 |
| Min; Max | 91,0; 100,0 | 94,0; 100,0 | 91,0; 100,0 | 93,0; 100,0 |
| Standardabweichung | 2,17 | 1,45 | 1,72 | 1,85 |
| Pulsfrequenz [Schläge/min] | | | | |
| Mittelwert | 82,221 | 81,262 | 81,585 | 80,904 |
| Median | 80,670 | 79,330 | 80,000 | 80,000 |
| Min; Max | 56,0; 113,5 | 52,0; 117,0 | 52,0; 117,0 | 49,0; 127,0 |
| Standardabweichung | 12,288 | 14,894 | 14,009 | 14,595 |
| Kreatinin Clearance beim Screening [ml/min] | | | | |
| Mittelwert | 129,87 | 111,22 | 117,5 | 108,81 |
| Median | 118,2 | 109,2 | 113,4 | 107,1 |
| Min; Max | 58,2; 352,8 | 46,8; 192,0 | 46,8; 352,8 | 34,2; 213,0 |

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|--|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------|
| | SoC Non-Cross- over (N = 31) | SoC Crossover (N = 61) | SoC Gesamt (N = 92) | Liso-Cel (N = 92) |
| Standardabweichung | 58,52 | 31,5 | 43,15 | 32,65 |
| NHL-Typ [n (%)] | | | | |
| DLBCL | 19 (61,3) | 39 (63,9) | 58 (63,0) | 60 (65,2) |
| FL3B | 0 | 0 | 0 | 1 (1,1) |
| HGBCL | 6 (19,4) | 15 (24,6) | 21 (22,8) | 22 (23,9) |
| PMBCL | 3 (9,7) | 6 (9,8) | 9 (9,8) | 8 (8,7) |
| THRBCL | 3 (9,7) | 1 (1,6) | 4 (4,3) | 1 (1,1) |
| DLBCL-NOS Subtyp [n (%)] | | | | |
| de novo | 17 (54,8) | 33 (54,1) | 50 (54,3) | 53 (57,6) |
| tiNHL | 2 (6,5) | 6 (9,8) | 8 (8,7) | 7 (7,6) |
| DLBCL-Subtyp basierend auf dem Zellursprung [n (%)] | | | | |
| GCB | 12 (38,7) | 28 (45,9) | 40 (43,5) | 45 (48,9) |
| ABC/ Non-GCB | 8 (25,8) | 21 (34,4) | 29 (31,5) | 21 (22,8) |
| NHL-Typ basierend auf der chromosomalen Translokation [n (%)] | | | | |
| Double/Triple-Hit-Lymphom | 6 (19,4) | 14 (23,0) | 20 (21,7) | 22 (23,9) |
| Double -Hit-Lymphom | 4 (12,9) | 10 (16,4) | 14 (15,2) | 9 (9,8) |
| Triple-Hit-Lymphom | 2 (6,5) | 4 (6,6) | 6 (6,5) | 13 (14,1) |
| Non-Double/Triple-Hit-Lymphom | 25 (80,6) | 47 (77,0) | 72 (78,3) | 70 (76,1) |
| DLBCL-Vorgeschichte aus tiNHL [n (%)] | | | | |
| tFL | 2 (6,5) | 4 (6,6) | 6 (6,5) | 5 (5,4) |
| Transformiertes MZL | 0 | 1 (1,6) | 1 (1,1) | 2 (2,2) |
| Splenisches MZL | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nodales MZL vom MALT-Typ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Extranodales MZL vom MALT-Typ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Andere | 0 | 1 (1,6) | 1 (1,1) | 0 |
| Immunhistochemischer Expressionsstatus basierend auf dem Zentrallabor [n (%)] | | | | |
| MYC-Translokation positiv | 6 (22,2) | 14 (25,0) | 20 (24,1) | 24 (27,6) |
| MYC-Translokation negativ | 15 (55,6) | 21 (37,5) | 36 (43,4) | 44 (50,6) |
| BCL2-Translokation positiv | 13 (48,1) | 27 (48,2) | 40 (48,2) | 42 (48,3) |
| BCL2-Translokation negativ | 10 (37,0) | 12 (21,4) | 22 (26,5) | 26 (29,9) |
| BCL6-Translokation positiv | 14 (51,9) | 16 (28,6) | 30 (36,1) | 33 (37,9) |

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|--|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------|
| | SoC Non-Cross- over (N = 31) | SoC Crossover (N = 61) | SoC Gesamt (N = 92) | Liso-Cel (N = 92) |
| BCL6-Translokation negativ | 11 (40,7) | 21 (37,5) | 32 (38,6) | 32 (36,8) |
| MYC-Rearrangement detektiert | 3 (10,7) | 14 (23,7) | 17 (19,5) | 18 (20,9) |
| BCL2-Rearrangement detektiert | 6 (21,4) | 20 (33,9) | 26 (29,9) | 29 (33,7) |
| BCL6-Rearrangement detektiert | 9 (32,1) | 19 (32,2) | 28 (32,2) | 22 (25,6) |
| Zeit von der Anfangsdiagnose bis zur Randomisierung [Monate] | | | | |
| Mittelwert | 8,87 | 8,57 | 8,67 | 8,98 |
| Median | 8,71 | 7,46 | 7,72 | 7,57 |
| Min; Max | 2,5; 17,6 | 3,3; 25,4 | 2,5; 25,4 | 2,0; 21,5 |
| Standardabweichung | 4,051 | 4,41 | 4,273 | 4,477 |
| Zeit von Beginn der letzten systemischen Therapie bis zur Randomisierung [Monate] | | | | |
| Mittelwert | 7,24 | 7,08 | 7,13 | 7,41 |
| Median | 6,34 | 5,62 | 6,11 | 6,44 |
| Min; Max | 2,1; 15,9 | 1,0; 21,3 | 1,0; 21,3 | 1,4; 20,3 |
| Standardabweichung | 3,838 | 4,208 | 4,066 | 4,187 |
| Zeit vom letzten Rezidiv bis zur Randomisierung [Monate] | | | | |
| Mittelwert | 1,52 | 1,63 | 1,59 | 1,39 |
| Median | 1,18 | 1,05 | 1,08 | 1,15 |
| Min; Max | 0,6; 4,7 | 0,3; 7,7 | 0,3; 7,7 | 0,1; 5,9 |
| Standardabweichung | 0,956 | 1,726 | 1,476 | 1,03 |
| Zeit vom Eintreten des kompletten Ansprechens innerhalb der Erstlinientherapie bis zum Rezidiv [Monate] | | | | |
| Mittelwert | 6,56 | 5,08 | 5,55 | 6,31 |
| Median | 6,01 | 3,61 | 5,08 | 5,91 |
| Min; Max | 3,7; 10,0 | 0,5; 11,4 | 0,5; 11,4 | 1,8; 12,0 |
| Standardabweichung | 2,305 | 3,349 | 3,089 | 2,974 |
| SPD [cm²] | | | | |
| Mittelwert | 33,2 | 21,5 | 25,2 | 23,4 |
| Median | 16,8 | 15,4 | 15,7 | 11,4 |
| Min; Max | 3; 224 | 1; 88 | 1; 224 | 1; 120 |
| Standardabweichung | 44,46 | 18,06 | 29,27 | 26,39 |
| SPD-Gruppen [n (%)] | | | | |

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|--|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------|
| | SoC Non-Cross- over (N = 31) | SoC Crossover (N = 61) | SoC Gesamt (N = 92) | Liso-Cel (N = 92) |
| ≤ 50 cm ² | 22 (71,0) | 54 (88,5) | 76 (82,6) | 77 (83,7) |
| > 50 cm ² | 5 (16,1) | 5 (8,2) | 10 (10,9) | 10 (10,9) |
| LDH [n (%)] | | | | |
| < 500 U/L | 28 (90,3) | 53 (86,9) | 81 (88,0) | 79 (85,9) |
| ≥ 500 U/L | 3 (9,7) | 8 (13,1) | 11 (12,0) | 10 (10,9) |
| AAIPI zum Diagnosezeitpunkt [n (%)] | | | | |
| Niedriges Risiko | 9 (29,0) | 16 (26,2) | 25 (27,2) | 17 (18,5) |
| Niedrig-Intermediäres Risiko | 11 (35,5) | 14 (23,0) | 25 (27,2) | 27 (29,3) |
| Hoch-Intermediäres Risiko | 5 (16,1) | 18 (29,5) | 23 (25,0) | 26 (28,3) |
| Hohes Risiko | 2 (6,5) | 5 (8,2) | 7 (7,6) | 7 (7,6) |
| sAAIPI | | | | |
| Mittelwert | 1,0 | 1,3 | 1,2 | 1,3 |
| Median | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Min; Max | 0; 2 | 0; 3 | 0; 3 | 0; 3 |
| Standardabweichung | 0,80 | 0,74 | 0,77 | 0,77 |
| sAAIPI-Gruppen [n (%)] | | | | |
| 0 oder 1 | 21 (67,7) | 34 (55,7) | 55 (59,8) | 56 (60,9) |
| 2 oder 3 | 10 (32,3) | 27 (44,3) | 37 (40,2) | 36 (39,1) |
| Status des vorherigen Ansprechens [n (%)] | | | | |
| Refraktär | 22 (71,0) | 48 (78,7) | 70 (76,1) | 67 (72,8) |
| Rezidiert | 9 (29,0) | 13 (21,3) | 22 (23,9) | 25 (27,2) |
| Status des vorherigen Ansprechens auf die Chemotherapie [n (%)] | | | | |
| Chemorefraktär | 6 (19,4) | 12 (19,7) | 18 (19,6) | 26 (28,3) |
| Chemosensitiv | 25 (80,6) | 49 (80,3) | 74 (80,4) | 66 (71,7) |
| Knochenmarkbefall [n (%)] | | | | |
| Ja | 4 (12,9) | 9 (14,8) | 13 (14,1) | 9 (9,8) |
| Nein | 25 (80,6) | 52 (85,2) | 77 (83,7) | 82 (89,1) |
| Unbekannt | 2 (6,5) | 0 | 2 (2,2) | 1 (1,1) |
| Beteiligung des ZNS [n (%)] | | | | |
| Ja | 0 | 3 (4,9) | 3 (3,3) | 1 (1,1) |
| Nein | 31 (100,0) | 58 (95,1) | 89 (96,7) | 91 (98,9) |
| Ann-Arbor-Stadium [n (%)] | | | | |
| I | 6 (19,4) | 8 (13,1) | 14 (15,2) | 8 (8,7) |

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|---|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------|
| | SoC Non-Cross- over (N = 31) | SoC Crossover (N = 61) | SoC Gesamt (N = 92) | Liso-Cel (N = 92) |
| II | 6 (19,4) | 9 (14,8) | 15 (16,3) | 16 (17,4) |
| III | 5 (16,1) | 8 (13,1) | 13 (14,1) | 18 (19,6) |
| IV | 14 (45,2) | 36 (59,0) | 50 (54,3) | 50 (54,3) |
| B-Symptomatik [n (%)] | | | | |
| Ja | 7 (22,6) | 11 (18,0) | 18 (19,6) | 15 (16,3) |
| Nein | 23 (74,2) | 50 (82,0) | 73 (79,3) | 73 (79,3) |
| Anzahl der extranodalen Manifestationen beim DLBCL | | | | |
| Mittelwert | 1,5 | 1,2 | 1,3 | 1,4 |
| Median | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Min; Max | 0; 12 | 0; 7 | 0; 12 | 0; 15 |
| Standardabweichung | 2,47 | 1,35 | 1,8 | 2,09 |
| Bestes Ansprechen auf die Erstlinientherapie [n (%)] | | | | |
| CR | 9 (29,0) | 19 (31,1) | 28 (30,4) | 30 (32,6) |
| PR | 16 (51,6) | 30 (49,2) | 46 (50,0) | 36 (39,1) |
| SD | 3 (9,7) | 2 (3,3) | 5 (5,4) | 7 (7,6) |
| PD | 3 (9,7) | 10 (16,4) | 13 (14,1) | 19 (20,7) |
| Crossover im Studienverlauf [n (%)] | | | | |
| Crossover zu Liso-Cel | - | - | 61 (66,3) | - |
| Kein Crossover zu Liso-Cel | - | - | 31 (33,7) | - |
| Bridging Therapie während der Herstellung von Liso-Cel | | | | |
| Bridging Therapie erhalten | - | - | - | 58 (63,0) |
| Keine Bridging Therapie erhalten | - | - | - | 34 (37,0) |
| Population = ITT | | | | |
| Abkürzungen: ABC: activated B cell; CR: Komplettes Ansprechen (complete response); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; FEV1: Einsekundenkapazität (forced expiratory volume in one second); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B); GCB: germinal center B cell; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ITT: intention-to-treat; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MALT: Mukosa-assoziiertes lymphatisches gewebe; MMSE: Minimal mental state examination; n(%): Prozentualer Anteil der Patient:innen; N: Anzahl der Patient:innen; NOS: not otherwise specified; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma); (s)AAIPI: (secondary) age adjusted international prognostic index; SoC: Therapiestandard (Standard of Care); tFL: transformiertes follikuläres Lymphom; THRBCL: T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom (T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma); (ti) NHL: (transformiertes [transformed] indolentes) Non-Hodgkin-Lymphom (NHL); ZNS: Zentrales Nervensystem; SPD: Summe der Tumordurchmesser (Sum of Product Diameters) | | | | |

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.

Studie TRANSFORM

Bei der Studie TRANSFORM handelt es sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial, RCT) der Phase-III, in die 184 erwachsene Patient:innen mit DLBCL NOS (de novo oder tñHNL), HGBCL mit MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie [DHL/THL], PMBCL, THRBCL oder FL3B eingeschlossen wurden, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.

Studienziel

Das primäre Ziel der Studie TRANSFORM war der Vergleich der Wirksamkeit von Liso-Cel im Vergleich zum SoC im Hinblick auf das EFS bei erwachsenen Patient:innen mit einem rezidierten oder refraktären DLBCL, HGBCL, PMBCL, THRBCL oder FL3B, die eine vorherige Therapie erhalten haben, aber innerhalb von 12 Monaten rezidiert sind oder refraktär gegenüber der Erstlinientherapie sind, die einen anti-CD20 Antikörper und ein Anthracyclin beinhaltet (siehe auch Abschnitt zur Patientenpopulation).

Intervention

Der Therapie mit Liso-Cel geht eine Leukapherese voraus, das heißt die Gewinnung von Leukozyten, die für die patientenindividuelle Herstellung von Liso-Cel erforderlich sind. Die Vorbehandlung startet mit einer LDC mit Fludarabin (i.v. 30 mg/m²/Tag) und Cyclophosphamid (i.v. 300 mg/m²/Tag) an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Zwei bis sieben Tage nach Abschluss der LDC wird Liso-Cel einmalig als autologe Chimärer Antigenrezeptor CAR-T-Zelltherapie mit einer Zieldosis von 100 × 10⁶ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen infundiert, wobei jede Liso-Cel-Dosis CD8⁺- und CD4⁺ CAR-positiven lebensfähige T-Zellen enthält (siehe auch Tabelle 4-19). Im Zeitraum von 30 bis 60 Minuten vor der Verabreichung von Liso-Cel sollten die Patient:innen eine Prämedikation mit Paracetamol (500 – 650 mg p.o.) und Diphenhydramin (25 – 50 mg p.o. oder i.v.) oder falls nicht verfügbar, einem anderen H1-Antihistaminikum (p.o. oder i.v.). erhalten. Patient:innen im Interventionsarm konnten während

der Herstellung von Liso-Cel nach Ermessen des Prüfarztes/ der Prüfarztin eine Bridging-Chemotherapie zur Krankheitskontrolle mit einem der unter dem Abschnitt „Kontrollgruppe“ aufgeführten Salvage-Chemotherapie-Regime erhalten. Die Bridging-Chemotherapie musste 7 Tage vor der LDC beendet werden. Zusätzlich sollten die Patient:innen mit einem PET vor Start der LDC untersucht werden.

Kontrollgruppe

Patient:innen in der Kontrollgruppe erhielten SoC mit 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin, bestehend aus einem der folgenden Regime:

- R-DHAP: Rituximab 375 mg/m² – Tag 1, Dexamethason 40 mg – Tag 1 bis 4, Cytarabin 2 × 2000 mg/m² – Tag 2, Cisplatin 100 mg/m² – Tag 1 oder
- R-ICE: Rituximab 375 mg/m² – Tag 1, Ifosfamid 5000 mg/m² – Tag 2, Etoposid 100 mg/m² – Tag 1 bis 3, Carboplatin AUC 5 (Maximaldosis 800 mg) – Tag 2 oder
- R-GDP: Rituximab 375 mg/m² - Tag 1, Dexamethason 40 mg – Tag 1 bis 4, Gemcitabin 1000 mg/m² – Tag 1 und 8, Cisplatin 75 mg/m² – Tag 1

Patient:innen, die ein Ansprechen (CR, PR) erreichen, erhielten nachfolgend eine HDCT nach dem BEAM-Schema, gefolgt von einer autoSZT:

- Carmustin (BCNU) 300 mg/m² – Tag 1
- Etoposid 200 mg/m² – Tag 2 bis 5,
- Cytarabin 200 mg/m² – Tag 2 bis 5,
- Melphalan 140 mg/m² – Tag 6, und
- autoSZT

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation der Studie TRANSFORM umfasste erwachsene Patient:innen im Alter von 18 bis 75 Jahren mit einem rezidivierten oder refraktären aggressiven B-Zell-NHL, welche weltweit in 53 Studienzentren eingeschlossen wurden (USA, Europa und Japan). Die Studie umfasst erwachsene Patient:innen mit DLBCL NOS (de novo oder transformiert aus einem indolenten NHL [tiNHL]), HGBCL mit MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie, PMBCL, THRBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. Die in der Studie TRANSFORM eingeschlossenen Patient:innen spiegeln somit eine Gruppe von Hochrisikopatient:innen mit besonderem therapeutischen Bedarf wider. Die Populationen in beiden Studienarmen sind als ausgeglichen und ähnlich bewertet und können in Tabelle 4-20 detailliert betrachtet werden.

Studiendesign

Die Studie TRANSFORM wurde an 53 Zentren in 11 Ländern durchgeführt. Studienstart war am 23.10.2018. Die Studie war unterteilt in eine Screeningphase (Tag -28 bis -1), eine Behandlungsphase (Tag 1 [+ 3 Tage] bis Tag 126 [\pm 7 Tage]), eine Nachbehandlungsphase (bis Monat 36 [\pm 14 Tage] oder EOS) und eine Survival-Follow-Up-Phase. Alle Patient:innen, welche Liso-Cel erhielten, werden nach Austritt aus der Studie TRANSFORM aufgefordert, an der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie GC-LTFU-001 teilzunehmen.

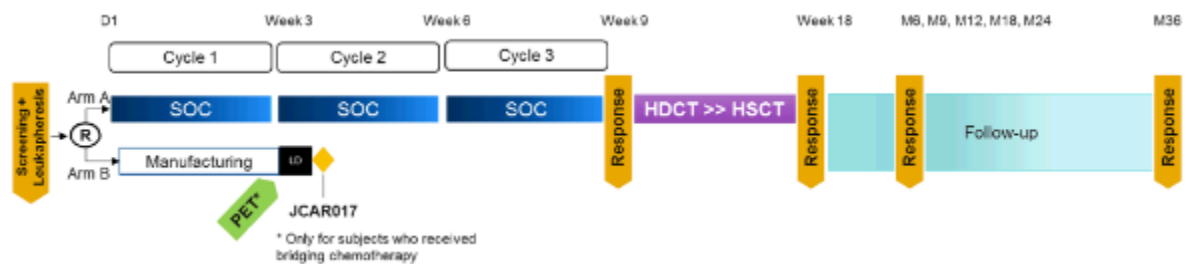


Abbildung 4-3: Übersicht des Studiendesigns der Studie TRANSFORM

D: Tag, HDCT: Hochdosischemotherapie, HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation, JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel), LD: Lymphozytendepletion, M: Monat, PET: Positronen-Emissions-Tomografie, R: Randomisierung, SoC: Therapiestandard (Standard of Care)

Screening-Phase

Während der Screening-Phase (innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung) wurden Patient:innen auf Eignung zur Studienteilnahme geprüft, was neben der hierfür nötigen Assessments auch eine unstimulierte Leukapherese zur Gewinnung von peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) für alle Patient:innen (unabhängig vom Behandlungsarm) mit einschloss.

Behandlungsphase

Die Behandlungsphase begann ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1:1 mit dem IRT-System in den Interventionsarm (N = 92) oder in den Kontrollarm (N = 92) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach:

- BOR auf die Erstlinientherapie: refraktär (definiert als SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv vor 3 Monaten) vs. rezidiert (CR mit Rezidiv ab 3 Monaten)
- sAAIPI (0 bis 1 vs. 2 bis 3).

Gemäß des aktuellsten Studienprotokolls starteten Patient:innen im Kontrollarm den ersten Zyklus der Salvage-Chemotherapie innerhalb der ersten 3 Tage nach Randomisierung (ein Zyklus dauert 21 Tage). Patient:innen im Interventionsarm konnten nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin zur Krankheitskontrolle während der Herstellung von Liso-Cel eine Bridging-Chemotherapie aus einem der Salvage-Chemotherapie-Regime erhalten (für nähere Angaben zu den Studienmedikationen in der Studie TRANSFORM siehe Tabelle 4-19). Die

Bridging-Chemotherapie musste mindestens 7 Tage vor der LDC beendet werden. Zusätzlich sollten die Patient:innen mit einem PET vor Start der LDC untersucht werden. An Tag 22 (\pm 7 Tage) starteten Patient:innen im Kontrollarm dem zweiten Salvage-Chemotherapie-Zyklus und Patient:innen im Interventionsarm die LDC, welche mindestens 2 bis 7 Tage vor Infusion mit Liso-Cel abgeschlossen worden sein musste. Patient:innen im Interventionsarm erhielten an Tag 29 (\pm 7 Tage) die einmalige Infusion mit Liso-Cel und wurden zusätzlich 2, 3 und 10 Tage nach der Infusion mit Liso-Cel untersucht. An Tag 43 (\pm 6 Tage) starteten die Patient:innen im Kontrollarm den dritten Salvage-Chemotherapie-Zyklus. Laut Studienprotokoll sollten die Patient:innen aus dem Kontrollarm, welche auf die Salvage-Chemotherapie angesprochen hatten, eine HDCT (BEAM-Protokoll) mit anschließender autoSZT an Tag 71 (\pm 6 Tage) erhalten.

Die Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen aus dem peripheren Blut wurde bei Patient:innen im Kontrollarm während der Behandlung mit der Salvage-Chemotherapie bis Tag 71 (\pm 6 Tage) durchgeführt, außer es standen bereits geeignete Zellen aus einer Leukapherese vor dem Screening zur Verfügung. In beiden Studienarmen wurden Visiten bis Tag 126 (\pm 7 Tage) nach der Behandlung mit entweder SoC oder Liso-Cel durchgeführt.

Crossover

Patient:innen, die in Arm A randomisiert wurden hatten die Möglichkeit, bei fehlendem CR oder PR bis Woche 9 nach Randomisierung, im Falle eines Fortschreitens der Erkrankung zu einem beliebigen Zeitpunkt oder wenn eine NAT aus Wirksamkeitsgründen ab 18 Wochen nach der Randomisierung erforderlich war zu Liso-Cel zu wechseln. Für diese Patient:innen war eine nicht im Studienprotokoll definierte Bridging-Therapie erlaubt, wenn sie mindestens 7 Tage vor Beginn der LDC abgeschlossen war.

Nachbehandlungsphase

Alle randomisierten Patient:innen, welche eine Studienbehandlung erhielten, sowie Patient:innen mit frühzeitigem Studienabbruch und jene mit fortschreitender Erkrankung sollten in einer Nachbehandlungsphase zu Monat 6 (\pm 10 Tage), sowie den Monaten 9, 12, 18, 24 und 36 (oder zu Studienende; end of study [EOS]) \pm 14 Tage nach Randomisierung auf Krankheitsstatus und Überleben nachbeobachtet werden. Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover wurden im Rahmen der Studie für 12 Monate (oder EOS) nach Liso-Cel-Infusion nachbeobachtet.

Survival-Follow-up-Phase

Nach der EOS-Visite werden alle Patient:innen alle 3 Monate (\pm 30 Tage) bis zum letzten Besuch des:der letzten Patient:in auf das Überleben nachbeobachtet. Zusätzliche Informationen werden innerhalb einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie mit allen Patient:innen, welche Liso-Cel erhalten haben, erhoben.

Langzeit-Nachbeobachtungsstudie

Nach Austritt aus der Studie TRANSFORM (z. B. durch Abbruch der Studie durch den Patient:innen oder nach Abschluss der Nachbehandlungsphase) wurden alle mit Liso-Cel

behandelten Patient:innen aufgefordert, an der separaten Langzeit-Nachbeobachtungsstudie GC-LTFU-001 teilzunehmen. In der Studie GC-LTFU-001 werden mögliche Langzeitnebenwirkungen (verzögerte Toxizitäten) im Zusammenhang mit Liso-Cel erfasst, darunter die Untersuchung der Inzidenz des replikationskompetenten Lentivirus und die Analyse von Integrationsstellen. Entsprechend den behördlichen Richtlinien werden die Patient:innen in der Studie GC-LTFU-001 ab dem Zeitpunkt der letzten Infusion mit Liso-Cel bis zu 15 Jahren monitort [83].

Datenschnitte

Bisher wurden vier Datenschnitte bei der Studie TRANSFORM durchgeführt von denen die ersten drei im Studienprotokoll bzw. SAP vorgesehen waren: der erste Datenschnitt am 26.11.2019 als Futility Interim Analysis; der zweite Datenschnitt am 10.11.2020 bei Vorliegen von 63 % (geplant bei 60 %) der geplanten Gesamtereignisse (75 EFS-Ereignisse) als Efficacy Interim Analysis; der bei der EMA zur Zulassung eingereichte dritte Datenschnitt am 08.03.2021 bei Vorliegen von 82 % (geplant bei 80 %) der geplanten Gesamtereignisse (98 EFS-Ereignisse) als weitere Efficacy Interim Analysis; der vierte Datenschnitt, welcher die Grundlage des vorliegenden Dossiers darstellt und im Laufe des Zulassungsverfahrens nachgereicht wurde, erfolgte am 13.05.2022. Auf die Darstellung von Datenschnitten außer dem Datenschnitt vom 13.05.2022 wird verzichtet, da keine zusätzlichen Informationen hieraus für die vorliegende Nutzenbewertung gewonnen werden können.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie TRANSFORM auf den deutschen Versorgungskontext

Auf Grundlage der Charakteristika der eingeschlossenen Bevölkerungsgruppen in der Studie TRANSFORM sowie den teilnehmenden Studienzentren kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Studie wurde u. a. in Deutschland (etwa 6,5 % der randomisierten Patient:innen) und anderen westlichen Industrieländern (Europa und Nordamerika) durchgeführt, wobei der Großteil der Patient:innen kaukasischer Abstammung war (ca. 60 %).

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 4-21: 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 | | | |
| TRANSFORM | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer IRT durchgeführt. Die Studie hat ein offenes Design, was in der Indikation aufgrund der Therapiesituation erforderlich ist. Die Erhebung von präspezifizierten Endpunkten sowie die Darstellung der Ergebnisse erfolgte wie vorab definiert, sodass die Berichterstattung ergebnisunabhängig erfolgt. Es wurden weder Unregelmäßigkeiten berichtet, die das Verzerrungspotenzial der Studie maßgeblich beeinflussen könnten, noch liegen sonstige Aspekte vor, die die Ergebnissicherheit der Studie in Frage stellen würden. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial der Studie TRANSFORM somit als niedrig einzustufen und die Studie ist geeignet, um Ergebnisse mit hoher Aussagesicherheit zu liefern.

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 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Mortalität – Gesamtüberleben (OS) | Morbidity – Ereignisfreies Überleben (EFS) | Morbidity – Progressionsfreies Überleben (PFS) | Morbidity – Ansprechen (ORR, CRR und DOR) | Morbidity – Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) | Morbidity – Symptomatik (EORTC QLQ-C30) | Lebensqualität – Lebensqualität und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) | Lebensqualität – Lebensqualität – FACT-LymS | Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse ¹ |
|--|-----------------------------------|--|--|---|--|---|---|---|--|
| TRANS-FORM | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| <p>¹ Dargestellt als jegliche UE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE – Gesamtraten und häufige UE nach SOC und PT sowie UESI</p> <p>Abkürzungen: CRR: Rate des kompletten Ansprechens (complete response rate); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); ORR: Gesamtansprechen (overall response rate); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p> | | | | | | | | | |

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – TRANSFORM

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| TRANSFORM | <p>Das Gesamtüberleben wurde operationalisiert als die Zeitspanne von Randomisierung bis zum Tod der Patient:innen, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der ITT-Population mittels Ereigniszeitanalyse. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse am Leben oder „lost-to-follow-up“ sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.</p> <p>Folgende Punkte wurden in der Analyse aller randomisierten Patient:innen hinsichtlich des Gesamtüberlebens beachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung des Gesamtüberlebens mittels Kaplan-Meier-Analyse, mediane Überlebensdauer in den beiden Studienarmen • Vergleich der Studienarme erfolgte mittels Cox-Modells, stratifiziert bezüglich der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung • Der Behandlungseffekt wurde mithilfe des HR mit entsprechendem 95%-KI berichtet; <p>Um den Einfluss des möglichen Behandlungswechsels aus dem Kontrollarm zu Liso-Cel zu berücksichtigen, wurden folgende präspezifizierte Analysen ergänzend durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Two-stage-Weibull-Modell und • RPSFT-Modell |
| Abkürzungen: ITT: intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio | |

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| TRANSFORM | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch ^a |
| a: Eine Verzerrung aufgrund des Crossovers kann nicht ausgeschlossen werden. Da davon auszugehen ist, dass die Patient:innen mit Crossover, die zu Liso-Ce wechseln, von der Liso-Cel-Therapie profitieren, ist die Verzerrung eher zuungunsten von Liso-Cel gerichtet. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das offene Studiendesign führt bei der Erhebung der Todesfälle zu keinen Verzerrungen, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes beobachtet werden. Durch die Möglichkeit des Crossovers (als sonstiger Aspekt) kann eine Verzerrung nicht vollständig ausgeschlossen werden. Angesichts der anzunehmenden Richtung des Verzerrungspotenzials (zuungunsten von Liso-Cel), kann die Ergebnissicherheit ggf. erhöht werden.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)

| TRANSFORM | | |
|---|----------------------|----------------|
| | SoC | Liso-Cel |
| Gesamtüberleben | | |
| N | 92 | 92 |
| Ereignis, n (%) | 38 (41,3) | 28 (30,4) |
| Zensierungen, n (%) | 54 (58,7) | 64 (69,6) |
| Mediane Überlebenszeit in Monaten¹ [95%-KI] | 29,86 [17,87; NA] | NA [29,54; NA] |
| HR² (Liso-Cel vs. SoC) [95%-KI] | 0,724 [0,443; 1,183] | |
| p-Wert³ | 0,1974 | |
| Datenschnitt: 13.05.2022 | | |
| n = Todesfälle; n (%) = Anteil der Patient:innen mit Todesfall; N = Anzahl der Patient:innen gesamt | | |
| ¹ Mediane Zeit nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley | | |
| ² Cox-Modell stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3); HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar | | |
| ³ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox Modell stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen (overall response, OR) auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3). | | |
| Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (complete response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht erreicht (not available); PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response); sAAPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | |

In der Studie TRANSFORM verstarben bis zum Datenschnitt vom 13.05.2022 insgesamt 66 Patient:innen, davon 28 (30,4 %) Patient:innen im Liso-Cel-Arm und 38 (41,3 %) Patient:innen im Kontrollarm. Der Anteil der verstorbenen Patient:innen ist im Kontrollarm knapp 11 Prozentpunkte höher als im Liso-Cel-Arm. Obwohl dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist, zeigt sich im OS ein positiver Trend im Liso-Cel-Arm gegenüber dem Kontrollarm (HR = 0,724 [95%-KI: 0,443; 1,183], p = 0,1974). Das Risiko zu versterben kann durch Liso-Cel somit um ca. 28 % reduziert werden.

Aufgrund der niedrigen Anzahl an Todesfällen war eine Schätzung der medianen Überlebenszeit mit dem vorliegenden Datenschnitt für den Liso-Cel-Arm nicht möglich. Im Kontrollarm betrug die mediane Überlebenszeit 29,86 Monate [95%-KI: 17,87; NA].

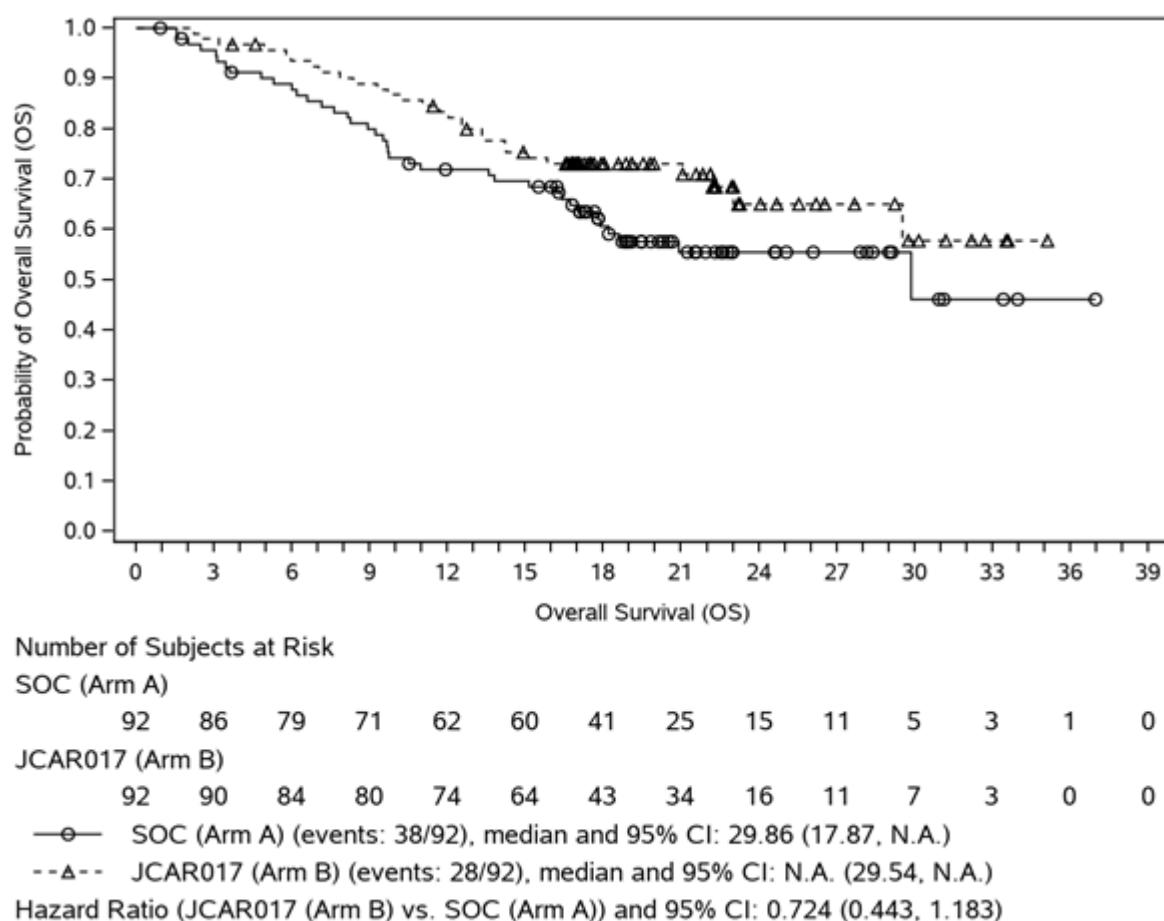


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens aus der Studie TRANSFORM, primärer Datenschnitt vom 13.05.2022 (ITT-Population)

Die Symbole stellen Zensierungen dar. Cox-Modell stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv \geq 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3). Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (confidence intervall); CR: komplettes Ansprechen (complete response); JCAR017: Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel; N.A.: nicht erreicht (not available); PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)

Bei den aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleiteten Überlebensraten in der Studie TRANSFORM zeigt sich ein Vorteil für Liso-Cel. Dieser nimmt mit längerer Beobachtungszeit zu: So waren diese beispielsweise zu Monat 18 mit 73,1 % [95%-KI: 63,9; 82,3] im Liso-Cel-Arm 1,2-mal so hoch wie die im Kontrollarm mit 60,6 % [95%-KI: 50,2; 71,1].

Tabelle 4-26: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensraten aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)

| TRANSFORM | | |
|---|--|--|
| | SoC | Liso-Cel |
| N | 92 | 92 |
| Erhebungszeitpunkte | Überlebensrate in % [95-%-KI]¹ | Überlebensrate in % [95-%-KI]¹ |
| Monat 6 | 88,9 [82,4; 95,4] | 93,4 [88,3; 98,5] |
| Monat 9 | 79,9 [71,6; 88,2] | 89,0 [82,5; 95,4] |
| Monat 12 | 72,0 [62,7; 81,3] | 83,4 [75,7; 91,1] |
| Monat 18 | 60,6 [50,2; 71,1] | 73,1 [63,9; 82,3] |
| Monat 24 | 55,4 [44,3; 66,6] | 65,0 [52,9; 77,1] |
| Monat 36 | 46,2 [27,2; 65,1] | NA |
| Datenschnitt: 13.05.2022 | | |
| N = Anzahl der Patient:innen gesamt | | |
| ¹ Mediane Zeit nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95-%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley | | |
| Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht verfügbar (not available); SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | |

Analysen zum Gesamtüberleben, adjustiert für den Behandlungswechsel

Da Patient:innen im Kontrollarm der Studie TRANSFORM die Möglichkeit hatten, bei fehlendem CR oder PR bis Woche 9 nach Randomisierung, im Falle eines Fortschreitens der Erkrankung zu einem beliebigen Zeitpunkt oder wenn eine NAT aus Wirksamkeitsgründen ab 18 Wochen nach der Randomisierung erforderlich war, in den Interventionsarm zu wechseln (Crossover), werden ergänzende Analysen mit unterschiedlichen Modellen durchgeführt, um den Einfluss des Behandlungswechsels zu berücksichtigen. Diese Methoden sind in Abschnitt 4.2.5.2.2.5 detaillierter beschrieben. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren insgesamt 61 Patient:innen der ITT-Population des Kontrollarms zu Liso-Cel gewechselt. Dies stellt 66,3 % des Kontrollarms der ITT-Population dar (siehe Tabelle 4-20). Um den echten Behandlungseffekt von Liso-Cel schätzen zu können, sind die beschriebenen Methoden zur Adjustierung sinnvoll.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für das Gesamtüberleben, adjustiert für den Behandlungswechsel, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Two-stage-Weibull-Modell

| TRANSFORM | | |
|---|-----------------------|----------------|
| | SoC | Liso-Cel |
| Gesamtüberleben | | |
| N | 92 | 92 |
| Ereignis, n (%) | 38 (41,3) | 28 (30,4) |
| Mediane Überlebenszeit in Monaten¹ [95%-KI] | NA [8,14; NA] | NA [29,54; NA] |
| HR² (Liso-Cel vs. SoC) [95%-KI] | 0,415 [0,251; 0,6860] | |
| p-Wert³ | 0,0006 | |
| Datenschnitt: 13.05.2022 | | |
| n = Todesfälle; n (%) = Anteil der Patient:innen mit Todesfall; N = Anzahl der Patient:innen gesamt | | |
| ¹ Mediane Zeit nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley | | |
| ² Cox-Modell stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3); HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar | | |
| ³ Zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert: nach bestes Gesamtansprechen (overall response, OR) auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3). | | |
| Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (complete response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht verfügbar (not available); PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response); sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | |

Tabelle 4-28: Ergebnisse für das Gesamtüberleben, adjustiert für den Behandlungswechsel, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RPSFT-Modell

| TRANSFORM | | |
|---|----------------------|----------------|
| | SoC | Liso-Cel |
| Gesamtüberleben | | |
| N | 92 | 92 |
| Ereignis, n (%) | 31 (33,7) | 28 (30,4) |
| Mediane Überlebenszeit in Monaten¹ [95%-KI] | 11,38 [9,71; NA] | NA [29,54; NA] |
| HR² (Liso-Cel vs. SoC) [95%-KI] | 0,279 [0,145; 0,537] | |
| p-Wert³ | 0,0001 | |
| Datenschnitt: 13.05.2022 | | |
| n = Todesfälle; n (%) = Anteil der Patient:innen mit Todesfall; N = Anzahl der Patient:innen gesamt | | |
| ¹ Mediane Zeit nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley | | |
| Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht verfügbar (not available); SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | |

| TRANSFORM | | |
|---|-----|----------|
| | SoC | Liso-Cel |
| ² Cox-Modell stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3); HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar | | |
| ³ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox Modell stratifiziert: nach bestes Gesamtansprechen (overall response, OR) auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3). | | |
| Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (complete response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht verfügbar (not available); PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response); RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time; sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | |

Adjustiert man für das Crossover anhand des Two-stage-Weibull-Modells, ergibt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Überlebensvorteil im Liso-Cel-Arm im Vergleich zum SoC (HR = 0,415 [95%-KI: 0,251; 0,6860], p = 0,0006). Die medianen Überlebenszeiten im Kontroll- bzw. Interventionsarm können nicht geschätzt werden (NA [95%-KI: 8,14; NA] bzw. NA [29,54; NA]).

Adjustiert man für das Crossover anhand des RPSFT-Modells (siehe Tabelle 4-28), ergibt sich ebenfalls ein deutlicher, statistisch signifikanter Überlebensvorteil im Liso-Cel-Arm im Vergleich zum SoC (HR = 0,279 [95%-KI: 0,145; 0,537], p = 0,0001) mit einer adjustierten medianen Überlebenszeit im Kontrollarm von 11,38 Monaten [95%-KI: 9,71; NA].

Eine Adjustierung anhand des IPCW-Modells war aufgrund der nicht balancierten Patientenzahlen zwischen den Crossover-Patient:innen und Patient:innen ohne Crossover im Kontrollarm nicht möglich.

Der Anteil an Crossover-Patient:innen war mit 66,3 % (vs. 33,7 %; siehe Tabelle 4-20) deutlich größer als der Anteil der Patient:innen, die im Kontrollarm verblieben. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die fehlende statistische Signifikanz in der ITT-Analyse durch die hohe Rate an Crossover bedingt ist.

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.

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie TRANSFORM nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Ereignisfreies Überleben – TRANSFORM

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| TRANSFORM | <p>Der Endpunkt EFS ist in der Studie TRANSFORM ein zusammengesetzter Endpunkt, der die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten eines der folgenden patientenrelevanten Ereignisse beschreibt (je nachdem, was zuerst eintritt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod beliebiger Ursache • PD • Ausbleiben des Ansprechens (CR oder PR wird nicht erreicht) bis Woche 9 nach der Randomisierung • Beginn einer NAT aufgrund von Wirksamkeitsbedenken <p>Hinsichtlich dem Beginn einer NAT ist hervorzuheben, dass der Behandlungswechsel vom Kontrollarm zu Liso-Cel (Cross-over) als Ereignis gewertet wurde. Weiterhin basiert die Auswertung des EFS auf der ITT-Population. Erhoben wurde das EFS zu folgenden Zeitpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 Wochen nach der Randomisierung (Kontrollarm: nach 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie; Interventionsarm: 5 Wochen nach Infusion von Liso-Cel) und • 18 Wochen nach der Randomisierung (Kontrollarm: 8 Wochen nach dem Start der HDCT; Interventionsarm: 14 Wochen nach Infusion von Liso-Cel) und • 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monate nach Randomisierung (beide Studienarme). <p>Das EFS wird mittels Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Dabei werden die in Tabelle 4-8 aufgeführten Zensierungsregeln angewendet. Die primäre Beurteilung des Ansprechens basierte auf der zentralen Beurteilung durch das IRC, welche detaillierter in der Operationalisierung des Ansprechens sowie der Tabelle 4-10 beschrieben wird, und basiert auf den Kriterien der Guideline des Sponsors auf Grundlage der Lugano Klassifikation [24].</p> <p>Ergänzend werden Analysen mit einer modifizierten EFS (mEFS) Definition durchgeführt, um die Robustheit der EFS-Ergebnisse zu überprüfen. In dieser ergänzenden Analyse wird das Nichterreichen einer CR innerhalb von 9 Wochen nach Randomisierung (PD, SD, PR) als ein EFS-Ereignis gewertet. Unterstützend dazu werden die Rezidivraten dargestellt.</p> |
| <p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (complete response); EFS: ereignisfreies Überleben; HDCT: Hochdosischemotherapie; IRC: Independent Review Committee; ITT: intention-to-treat; PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NAT: neue antineoplastische Therapie; PR: partielles Ansprechen (partial response); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)</p> | |

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| TRANSFORM | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet durch das IRC, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)

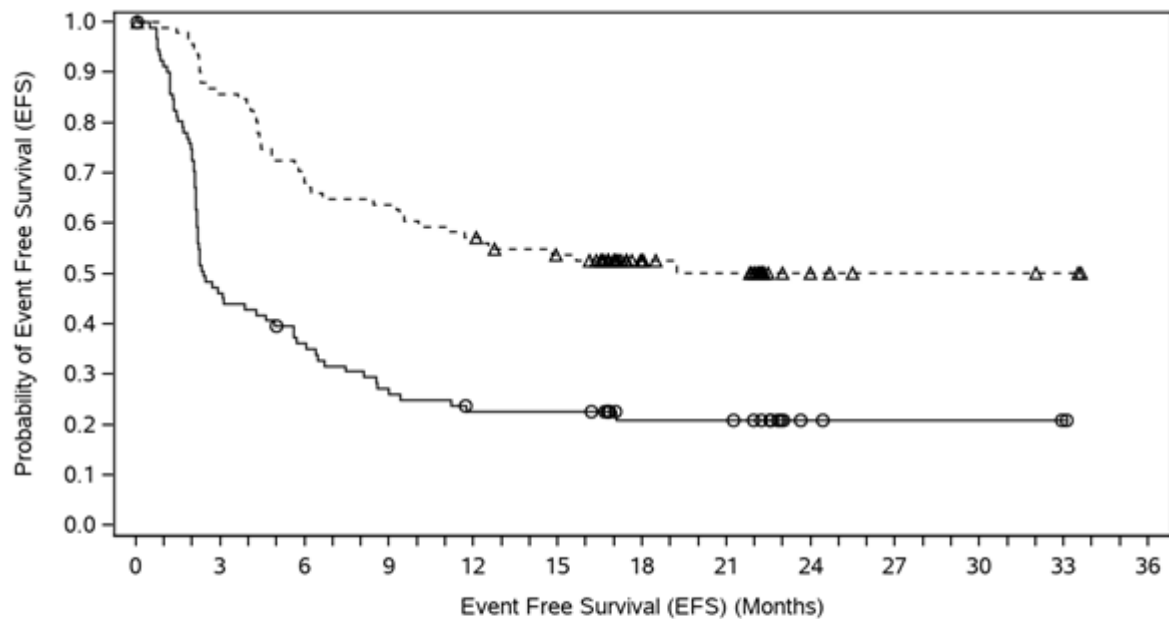
| TRANSFORM | | |
|--|-----------|-----------|
| | SoC | Liso-Cel |
| Ereignisfreies Überleben | | |
| N | 92 | 92 |
| Ereignis, n (%) | 71 (77,2) | 44 (47,8) |
| Tod [n (%)] | 2 (2,2) | 4 (4,3) |
| PD nach Erreichen eines CR oder PR [n (%)] | 47 (51,1) | 33 (35,9) |
| Kein Erreichen eines CR oder PR bis 9 Wochen nach Randomisierung [n (%)] | 17 (18,5) | 4 (4,3) |
| Start einer NAT aufgrund von Wirksamkeitsbedenken [n (%)] | 5 (5,4) | 3 (3,3) |
| Zensierungen, n (%) | 21 (22,8) | 48 (52,2) |
| Zensierung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung [n (%)] | 1 (1,1) | 1 (1,1) |
| Keine Baseline- oder post-Baseline-Erhebung und kein Tod [n (%)] | 1 (1,1) | 1 (1,1) |

| TRANSFORM | | |
|--|----------------------------------|---------------|
| | SoC | Liso-Cel |
| Zensierung ab dem Zeitpunkt der letzten Messung des Ansprechens [n (%)] | 20 (21,7) | 47 (51,1) |
| Keine Durchführung der HDCT und autoSZT aufgrund der Weigerung oder des Scheiterns Stammzellen zu entnehmen oder zu mobilisieren [n (%)] | 0 | 0 |
| Kein Tod, keine PD, CR oder PR bis 9 Wochen nach Randomisierung und keine NAT aufgrund von Wirksamkeitsbedenken [n (%)] | 20 (21,7) | 47 (51,1) |
| Mediane Zeit bis zu einem EFS-Ereignis¹ [95-%-KI] | 2,40 [2,17; 4,93] | NA [9,53; NA] |
| HR² (Liso-Cel vs. SoC) [95-%-KI] p-Wert³ | 0,356 [0,243; 0,522] < 0,0001 | |
| <p>Datenschnitt: 13.05.2022</p> <p>n = EFS-Ereignisse; n (%) = Anteil der Patient:innen mit einem EFS-Ereignis; N = Anzahl der Patient:innen gesamt</p> <p>¹ Mediane Zeit bis zum EFS-Ereignis nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95-%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley</p> <p>² Cox-Modell stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3); HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar</p> <p>³ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox Modell stratifiziert: nach bestes Gesamtansprechen (overall response, OR) auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3).</p> <p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (complete response); EFS: ereignisfreies Überleben (event-free survival); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht verfügbar (not available); NAT: neue antineoplastische Therapie; PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response); sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)</p> | | |

In der Studie TRANSFORM traten bis zum Datenschnitt vom 13.05.2022 nach Bewertung des Ansprechens durch das IRC insgesamt, nach den in Tabelle 4-8 dargestellten Zensierungsregeln, 115 EFS-Ereignisse auf, davon 44 (47,8 %) bei Patient:innen im Liso-Cel-Arm und 71 (77,2 %) bei im Kontrollarm. Somit war der Anteil der Patient:innen mit EFS-Ereignissen unter SoC-Therapie etwa 29 Prozentpunkte höher als bei der Behandlung mit Liso-Cel. Es liegt damit ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil im EFS für Liso-Cel im Vergleich zum SoC vor (HR = 0,356 [95-%-KI: 0,243; 0,522], p < 0,0001). Das Risiko für ein EFS-Ereignis kann somit durch Liso-Cel um etwa 65 % reduziert werden.

Es wurden 48 Patient:innen im Liso-Cel-Arm (52,2 %) und 21 Patient:innen im Kontrollarm (22,8 %) nach den in Tabelle 4-8 gelisteten Zensierungsregeln zensiert (siehe Tabelle 4-31).

Die mediane Zeit bis zu einem EFS-Ereignis lag im Kontrollarm bei 2,4 Monaten [95%-KI: 2,17; 4,93] und konnte im Liso-Cel-Arm nicht geschätzt werden (NA [95%-KI: 9,53; NA]).



Number of Subjects at Risk

SOC (Arm A)

92 42 32 23 19 19 12 12 3 2 2 1 0

JCAR017 (Arm B)

92 78 62 58 52 46 24 20 5 3 3 2 0

—○— SOC (Arm A) (events: 71/92), median and 95% CI: 2.40 (2.17, 4.93)

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 44/92), median and 95% CI: N.A. (9.53, N.A.)

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: 0.356 (0.243, 0.522)

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven des ereignisfreien Überlebens aus der Studie TRANSFORM, primärer Datenschnitt vom 13.05.2022 (ITT-Population)

Symbole stellen zensierte Ereignisse dar. Cox-Modell stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3). Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CR: komplettes Ansprechen (complete response); JCAR017: Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel; N.A.: nicht erreicht (not available); PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)

Bei den aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleiteten EFS-Raten in der Studie TRANSFORM zeigt sich ein deutlicher Vorteil für Liso-Cel (siehe Tabelle 4-32). Dieser ist bei den 18-Monats-Überlebensraten am deutlichsten: So waren diese 18-Monats-EFS-Raten mit 51,6 % (95%-KI: 41,3; 61,9) im Liso-Cel-Arm fast dreimal so hoch wie die im Kontrollarm mit 17,9 % (95%-KI: 9,7; 26,0).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Kaplan-Meier-EFS-Raten aus TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)

| TRANSFORM | | |
|---|--|--|
| | SoC | Liso-Cel |
| N | 92 | 92 |
| Erhebungszeitpunkte | EFS-Rate in % [95-%-KI]¹ | EFS-Rate in % [95-%-KI]¹ |
| Monat 6 | 32,1 [22,4; 41,8] | 67,0 [57,4; 76,7] |
| Monat 9 | 22,9 [14,2; 31,7] | 63,7 [53,9; 73,6] |
| Monat 12 | 19,5 [11,2; 27,7] | 54,9 [44,7; 65,2] |
| Monat 18 | 17,9 [9,7; 26,0] | 51,6 [41,3; 61,9] |
| Monat 24 | 17,9 [9,7; 26,0] | 49,2 [38,4; 60,0] |
| Monat 36 | NA | NA |
| Datenschnitt: 13.05.2022 | | |
| N: Anzahl der Patient:innen gesamt | | |
| ¹ Mediane Zeit nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95-%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley | | |
| Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht verfügbar (not available); SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | |

Ergänzende Analysen zum Ereignisfreien Überleben

Modifiziertes EFS (mEFS)

Da dem EFS ein PR oder CR vorausgesetzt werden, welche das nötige Ansprechen auf die Therapie für eine mögliche Kuration darstellen, wurden Analysen mit einem modifizierten EFS (mEFS) durchgeführt, um die Robustheit des Vorteils für Liso-Cel gegenüber SoC im EFS zu testen. In dieser Analyse ist die CR bis Woche 9 eine Voraussetzung für die weitere Behandlung mit kurativer Intention, d. h. das Nichterreichen einer CR innerhalb von 9 Wochen nach Randomisierung (PD, SD, PR) wird als ein EFS-Ereignis gewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-33 dargestellt. Unterstützend dazu werden die Rezidivraten nach einem Ansprechen (PR oder CR) zusammengefasst dargestellt (siehe Tabelle 4-34).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt modifiziertes Ereignisfreies Überleben aus TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergänzende Analyse

| TRANSFORM | | |
|--|-----------|-----------|
| | SoC | Liso-Cel |
| Modifiziertes Ereignisfreies Überleben | | |
| N | 92 | 92 |
| Ereignis, n (%) | 79 (85,9) | 57 (62,0) |
| Tod [n (%)] | 2 (2,2) | 3 (3,3) |
| Kein Erreichen eines CR bis 9 Wochen nach Randomisierung [n (%)] | 29 (31,5) | 29 (31,5) |

| TRANSFORM | | |
|---|----------------------------------|--------------------|
| | SoC | Liso-Cel |
| PD [n (%)] | 43 (46,7) | 24 (26,1) |
| PD nach Erreichen eines CR [n (%)] | 17 (18,5) | 16 (17,4) |
| Start einer NAT aufgrund von Wirksamkeitsbedenken [n (%)] | 5 (5,4) | 1 (1,1) |
| Start einer NAT aus anderen Gründen als Wirksamkeitsbedenken [n (%)] | 0 | 0 |
| Kein Fortfahren mit der HDCT und autoSZT aufgrund fehlender Einwilligung oder des Fehlschlagens der Mobilisierung von Stammzellen [n (%)] | 0 | 0 |
| Zensierungen, n (%) | 13 (14,1) | 35 (38,0) |
| Zensierung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung [n (%)] | | |
| Keine Baseline- oder post-Baseline-Erhebung und kein Tod [n (%)] | 1 (1,1) | 1 (1,1) |
| Zensierung ab dem Zeitpunkt der letzten Messung des Ansprechens [n (%)] | 12 (13,0) | 34 (37,0) |
| Kein Tod, keine PD, kein CR bis 9 Wochen nach Randomisierung und keine NAT, Kein Fortfahren mit der HDCT und autoSZT aufgrund fehlender Einwilligung oder des Fehlschlagens der Mobilisierung von Stammzellen [n (%)] | 12 (13,0) | 34 (37,0) |
| Mediane Zeit bis zu einem mEFS-Ereignis¹ [95%-KI] | 2,20 [2,14; 2,37] | 6,14 [3,02; 14,78] |
| HR² (Liso-Cel vs. SoC) [95%-KI] p-Wert³ | 0,431 [0,304; 0,611] < 0,0001 | |
| <p>Datenschnitt: 13.05.2022</p> <p>n = mEFS-Ereignisse; n (%) = Anteil der Patient:innen mit einem mEFS-Ereignis; N = Anzahl der Patient:innen gesamt</p> <p>¹ Mediane Zeit bis zum mEFS-Ereignis nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley</p> <p>² Cox-Modell stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3); HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar</p> <p>³ Zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert: nach bestes Gesamtansprechen (OR) auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3).</p> <p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (complete response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; mEFS: modifiziertes ereignisfreies Überleben (modified event-free survival); NA: nicht verfügbar (not available); NAT: neue antineoplastische Therapie; PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response); sAAIPI: sekundärer</p> | | |

| TRANSFORM | | |
|---|-----|----------|
| | SoC | Liso-Cel |
| altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care); HR: Hazard Ratio; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-free Survival); HDCT: Hochdosischemotherapie; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation | | |

Die ergänzende Analyse zum mEFS ergab, dass in der Studie TRANSFORM insgesamt 136 mEFS-Ereignisse auftraten, davon 57 (62 %) bei Patient:innen im Liso-Cel-Arm und 79 (85,9 %) bei Patient:innen im Kontrollarm. Ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil für Liso-Cel im Vergleich zum SoC für das mEFS (siehe Tabelle 4-31) liegt somit auch in dieser ergänzenden Analyse vor (HR = 0,431 [95-%-KI: 0,304; 0,611], $p < 0,0001$). Das Risiko für ein mEFS-Ereignis – und somit das Risiko für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes – kann somit weiterhin um etwa 57 % reduziert werden.

Rezidivraten

Tabelle 4-34: Rezidivraten innerhalb der Studie TRANSFORM

| TRANSFORM | | |
|---|----------------------------|-----------|
| | SoC | Liso-Cel |
| N | 89 | 89 |
| Rezidivrate | | |
| Ereignis, n (%) | 62 (69,7) | 36 (40,4) |
| OR ¹ [95-%-KI] | 0,30 [0,15; 0,61] | |
| p-Wert | 0,0003 | |
| RR ¹ [95-%-KI] | 0,61 [0,46; 0,80] | |
| p-Wert | 0,0002 | |
| ARR ¹ [95-%-KI] | -26,7 % [-40,5 %; -13,0 %] | |
| p-Wert | 0,0001 | |
| Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population | | |
| n = Anzahl der Patient:innen mit einem Ansprechen (Responder); n (%) = Anteil der Responder; N = Anzahl der Patient:innen gesamt | | |
| ¹ OR, RR und ARR stellen Liso-Cel vs. SoC dar | | |
| Abkürzungen: ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | |

Die Auswertung der Rezidivraten (Anteil der Patient:innen mit PD oder Tod zu jedem beliebigen Zeitpunkt) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Liso-Cel (36 Patient:innen [40,4 %]) gegenüber SoC (62 Patient:innen [69,7 %]) mit einem RR von 0,61 (95-%-KI: 0,46; 0,80; $p = 0,0002$). Somit ist unter Liso-Cel-Behandlung das Risiko ein Rezidiv zu erleiden um 39 % verringert im Vergleich zur Behandlung mit SoC (siehe Tabelle 4-34).

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.

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie TRANSFORM nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.2.2 Progressionsfreies Überleben – TRANSFORM

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| TRANSFORM | Die Zeit von der Randomisierung bis zur PD oder zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Analyse des PFS folgt dabei der gleichen Methodik wie bereits für die Auswertung des Endpunkts EFS in Tabelle 4-29 beschrieben. Die Auswertung des PFS basiert ebenso auf der ITT-Population. Dabei werden ebenfalls die Einzelereignisse PD und Tod dargestellt. Dabei werden die in Tabelle 4-12 aufgeführten Zensierungsregeln angewendet. |
| Abkürzungen: EFS: ereignisfreies Überleben; ITT: intention-to-treat; PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PFS: progressionsfreies Überleben | |

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| TRANSFORM | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet durch das IRC, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)

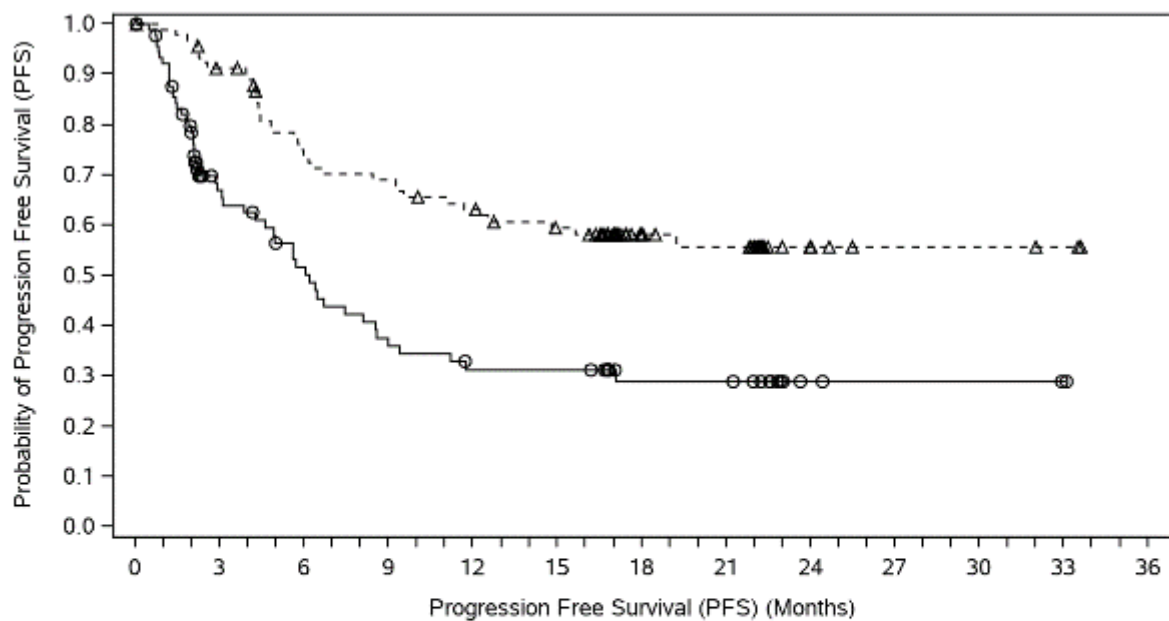
| TRANSFORM | | |
|--|----------------------|----------------|
| | SoC | Liso-Cel |
| Progressionsfreies Überleben | | |
| N | 92 | 92 |
| Ereignis, n (%) | 52 (56,5) | 37 (40,2) |
| Tod [n (%)] | 2 (2,2) | 4 (4,3) |
| PD [n (%)] | 50 (54,3) | 33 (35,9) |
| Zensierungen, n (%) | 40 (43,5) | 55 (59,8) |
| Zensierung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung [n (%)] | 2 (2,2) | 1 (1,1) |
| Keine Baseline- oder post-Baseline-Erhebung und kein Tod [n (%)] | 2 (2,2) | 1 (1,1) |
| Zensierung ab dem Zeitpunkt der letzten Messung des Ansprechens [n (%)] | 38 (41,3) | 54 (58,7) |
| Start einer NAT vor Eintreten des Tods oder einer PD [n (%)] | 18 (19,6) | 6 (6,5) |
| Kein Tod oder kein PD [n (%)] | 20 (21,7) | 48 (52,2) |
| Mediane Zeit bis zum PFS-Ereignis in Monaten¹ [95%-KI] | 6,18 [4,27; 8,57] | NA [12,55; NA] |
| HR² (Liso-Cel vs. SoC) [95%-KI] | 0,400 [0,261; 0,615] | |
| p-Wert³ | < 0,0001 | |
| Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population n = PFS-Ereignisse; n (%) = Anteil der Patient:innen mit einem PFS-Ereignis; N = Anzahl der Patient:innen gesamt ¹ Mediane Zeit für zum PFS-Ereignis nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley ² Cox-Modell stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3); HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar ³ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox Modell stratifiziert: nach bestes Gesamtansprechen (overall response, OR) auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3). Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (complete response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht verfügbar (not available); Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); PR: partielles Ansprechen (partial response); sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | |

In der Studie TRANSFORM traten bis zum Datenschnitt vom 13.05.2022 nach Bewertung des Ansprechens durch das IRC insgesamt 89 PFS-Ereignisse auf, davon 37 (40,2 %) bei Pati-

ent:innen im Liso-Cel-Arm und 52 (56,5 %) bei Patient:innen im Kontrollarm. Somit trat ein PFS-Ereignis unter SoC-Therapie mit etwa 16 Prozentpunkten häufiger auf als unter Liso-Cel. Es liegt damit ein statistisch signifikanter Vorteil im PFS für Liso-Cel im Vergleich zum SoC vor (HR = 0,400 [95%-KI: 0,261; 0,615], $p < 0,0001$).

Es wurden 55 Patient:innen im Liso-Cel-Arm (59,8 %) und 40 Patient:innen im Kontrollarm (43,5 %) nach den in Tabelle 4-12 gelisteten Zensierungsregeln zensiert. Der häufigste Grund für die Zensierung waren das Nicht-Eintreten des Todes oder dem Fortschreiten der Erkrankung, wobei im Kontrollarm fast die Hälfte der zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Ansprechens zensierten Patient:innen aufgrund des Starts einer neuen antineoplastischen Therapie vor dem Eintreten des Todes oder der fortschreitende Erkrankung zensiert wurden. Da das Crossover zu Liso-Cel ebenfalls als Start einer neuen antineoplastischen Therapie gewertet wurde, erklärt sich der hohe Anteil damit.

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit lag im Kontrollarm bei 6,18 Monaten [95%-KI: 4,27; 8,57] und konnte im Liso-Cel-Arm nicht geschätzt werden (NA [95%-KI: 12,55; NA]). Patient:innen im Liso-Cel-Arm zeigen ein statistisch signifikant reduziertes Risiko für ein PFS-Ereignis (HR = 0,400 [95%-KI: 0,261; 0,615], $p < 0,0001$).



Number of Subjects at Risk

SOC (Arm A)

92 45 33 23 19 19 12 12 3 2 2 1 0

JCAR017 (Arm B)

92 81 63 59 53 47 25 21 6 3 3 2 0

—○— SOC (Arm A) (events: 52/92), median and 95% CI: 6.18 (4.27, 8.57)

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 37/92), median and 95% CI: N.A. (12.55, N.A.)

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: 0.400 (0.261, 0.615)

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven des Progressionsfreien Überlebens aus der Studie TRANSFORM, primärer Datenschnitt vom 13.05.2022 (ITT-Population)

Symbole stellen zensierte Ereignisse dar. Cox-Modell stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv \geq 3 und < 12 Monate]) und sAAPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3). Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CR: komplettes Ansprechen (complete response); JCAR017: Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel; N.A.: nicht erreicht (not available); PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); sAAPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)

Bei den aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleiteten PFS-Raten in der Studie TRANSFORM zeigt sich ein Vorteil für Liso-Cel (siehe Tabelle 4-38). Dieser ist bei den 12-Monate-Überlebensraten am deutlichsten: So waren diese 12-Monate-PFS-Raten mit 63,1 % [95%-KI: 53,0; 73,3] im Liso-Cel-Arm doppelt so hoch wie die im Kontrollarm mit 31,2 % [95%-KI: 20,2; 42,3].

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Kaplan-Meier-PFS-Raten aus TRANSFORM

| TRANSFORM | | |
|---|--|--|
| | SoC | Liso-Cel |
| N | 92 | 92 |
| Erhebungszeitpunkte | PFS-Rate in % [95-%-KI]¹ | PFS-Rate in % [95-%-KI]¹ |
| Monat 6 | 51,7 [40,2; 63,1] | 73,7 [64,5; 83,0] |
| Monat 9 | 36,0 [24,6; 47,4] | 69,0 [59,3; 78,8] |
| Monat 12 | 31,2 [20,2; 42,3] | 63,1 [53,0; 73,3] |
| Monat 18 | 28,8 [17,7; 40,0] | 58,2 [47,7; 68,7] |
| Monat 24 | 28,8 [17,7; 40,0] | 55,6 [44,4; 66,8] |
| Monat 36 | NA | NA |
| Datenschnitt: 13.05.2022 | | |
| N: Anzahl der Patient:innen gesamt | | |
| ¹ Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern mit zweiseitigem 95-%-KI berechnet nach Greenwoods Formel | | |
| Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht verfügbar (not available); SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | |

Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt PFS ein signifikanter Vorteil von Liso-Cel im Vergleich zum SoC. Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt wurden zeigen ein statistisch signifikant reduziertes Risiko für ein PFS-Ereignis im Vergleich zu Patient:innen, die mit SoC behandelt wurden.

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.

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie TRANSFORM nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.2.3 Ansprechen – TRANSFORM

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen

| Studie | Operationalisierung über die ORR |
|--|---|
| TRANSFORM | <p>Das Gesamtansprechen wurde mithilfe der Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR) operationalisiert. Die ORR war definiert als der Anteil der Patient:innen, die im Zeitraum von der Randomisierung bis zum Behandlungsende (18 Wochen nach Randomisierung) als bestes Ansprechen (best overall response, BOR) entweder ein partielles Ansprechen (PR) oder komplettes Ansprechen (CR) auf die Behandlung erzielten. Erhoben wurde das Ansprechen nach Woche 9 und 18 sowie zur Verlaufsbeurteilung nach 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten.</p> <p>Die primäre Beurteilung des Ansprechens basierte dabei auf der zentralen Beurteilung durch das IRC. Hierzu wurde der Tumor mittels bildgebender (nuklearmedizinischer und radiologischer) Verfahren (PET und CT) evaluiert. Zur Bestimmung der BOR wurden die Abstufungen CR, PR, SD, PD, nicht auswertbar oder nicht untersucht für das Ansprechen festgelegt, welche dem internationalen Standard entsprechen [12]. Es wurden die Kriterien der Guideline des Sponsors auf Grundlage der Lugano Klassifikation angewendet [24], um eine Standardisierung der Ergebnisse zu erreichen.</p> <p>Die Auswertung des Gesamtansprechens erfolgt auf Grundlage der ITT-Population. Im vorliegenden Dossier werden Patient:innen mit fehlendem Ansprechen als Non-Responder ausgewertet. Das Ansprechen nach dem Start einer neuen antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken wird nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Auswertung erfolgt unter Angabe der Effektschätzer OR, RR und ARR.</p> <p>Zusätzlich zur ORR werden zusammenfassend die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit einem PR oder CR pro Behandlungsarm nach Woche 9 und 18 sowie nach 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten dargestellt.</p> |
| Operationalisierung über die CRR (ergänzend dargestellt) | |
| TRANSFORM | <p>Die CRR wurde in der Studie TRANSFORM operationalisiert als Anteil der Patient:innen, die ein CR als BOR vom Behandlungsstart bis zum Ende der Behandlungsphase erzielten. Es gelten die für die ORR beschriebenen Erhebungszeitpunkte. Die CRR wird analog zur ORR ausgewertet.</p> <p>Es wird der Anteil der Patient:innen mit Ereignis (n [%]) angegeben.</p> <p>Zusätzlich zur CRR werden zusammenfassend die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit einem CR pro Behandlungsarm nach Woche 9 und 18 sowie nach 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten dargestellt.</p> |
| Operationalisierung über die DOR (ergänzend dargestellt) | |
| TRANSFORM | <p>Die DOR wurde operationalisiert als Dauer vom ersten Ansprechen bis zur PD, bis zum Beginn einer NAT aufgrund von Wirksamkeitsbedenken oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Analyse umfasst nur Patient:innen, die mindestens ein PR erreicht haben.</p> <p>Es gelten die in Tabelle 4-10 dargestellten Zensierungsregeln.</p> <p>Der Endpunkt wird zusätzlich differenziert nach den Einzelkomponenten PD, Beginn einer NAT aufgrund von Wirksamkeitsbedenken und Tod dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels Ereigniszeitanalyse.</p> <p>Es werden zudem die DOR-Raten nach 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten berichtet.</p> |
| <p>n (%) = Anteil der Patient:innen</p> <p>Abkürzungen: ARR: absolute Risikoreduktion; BOR: bestes Gesamtansprechen (best overall response); CR: komplettes Ansprechen (complete response); CRR: Rate des kompletten Ansprechens (complete response rate); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); IRC: Independent Review Committee; NAT: neue antineoplastische Therapie; ORR: Gesamtansprechen (overall response rate); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; PR: partielles Ansprechen (partial response)</p> | |

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum Ansprechen (ORR, CRR und DOR) in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| TRANSFORM | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ORR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| CRR | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| DOR | niedrig | ja | nein | ja | ja | niedrig |

Abkürzungen: CRR: Rate des kompletten Ansprechens (complete response rate), DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); ORR: Gesamtansprechen (overall response rate)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Beurteilung aller Endpunkte zum Ansprechen (ORR, CRR und DOR) erfolgte verblindet durch das IRC, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips (bei ORR und CRR) ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ist somit als niedrig anzusehen.

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

Gesamtansprechen (ORR)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechen aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)

| TRANSFORM | | |
|--|-------------------------|-----------|
| | SoC | Liso-Cel |
| Gesamtansprechen (ORR) | | |
| N | 92 | 92 |
| Ereignis, n (%) | 45 (48,9) | 80 (87,0) |
| OR¹ [95%-KI] | 7,77 [3,46; 19,24] | |
| p-Wert | < 0,0001 | |
| RR¹ [95%-KI] | 1,74 [1,40; 2,16] | |
| p-Wert | < 0,0001 | |
| ARR¹ [95%-KI] | 36,7 % [24,6 %; 48,8 %] | |
| p-Wert | < 0,0001 | |
| Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population n = Anzahl der Patient:innen mit einem Ansprechen (Responder); n (%) = Anteil der Responder; N = Anzahl der Patient:innen gesamt ¹ OR, RR und ARR stellen Liso-Cel vs. SoC dar Abkürzungen: ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechen (overall response rate); RR: relatives Risiko; SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | |

In der Studie TRANSFORM sprachen bis zum Datenschnitt vom 13.05.2022 nach Bewertung durch das IRC insgesamt 80 (87,0 %) Patient:innen im Liso-Cel-Arm und 45 (48,9 %) Patient:innen im Liso-Cel-Arm auf die Behandlung an (siehe Tabelle 4-41). Somit besteht mit Liso-Cel eine um etwa 74 % erhöhte Chance auf ein Ansprechen auf die Behandlung (RR = 1,74 [95%-KI: 1,40; 2,16]; $p < 0,0001$). Es liegt damit ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil im ORR für Liso-Cel im Vergleich zum SoC vor.

Auch die in Tabelle 4-42 dargestellten Anteile der Patient:innen mit einem CR oder PR nach Erhebungszeitpunkten weisen auf eine bessere Wirksamkeit von Liso-Cel hinsichtlich Gesamtansprechen als unter SoC-Therapie hin. So erreichten bis Woche 9 bereits fast doppelt so viele Patient:innen im Liso-Cel-Arm ein CR auf ($n = 52$; 56,5 %) als Patient:innen im Kontrollarm ($n = 28$; 30,4 %). Der Anteil der Patient:innen mit einem CR bleibt bis Monat 18 nach der Behandlung mit Liso-Cel gleichbleibend bei mindestens 50 %, wohingegen der Anteil der Patient:innen mit einem CR im Kontrollarm bis Monat 18 nach Behandlungsstart auf 19,6 % sinkt. Ähnlich ist das Verhältnis der Patient:innen mit einem PR zwischen dem Liso-Cel-Arm und dem Kontrollarm. Zum Erhebungszeitpunkt 9 Wochen nach Behandlungsbeginn weisen 27,2 % der mit Liso-Cel behandelten Patient:innen ($n = 25$) und nur etwa halb so viele mit SoC behandelten Patient:innen (13,0 %; $n = 12$) ein PR auf (siehe Tabelle 4-41). Das Ansprechen mit Liso-Cel tritt somit deutlich schneller ein als unter SoC-Therapie.

Tabelle 4-42: Ergebnisse der BOR aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)

| TRANSFORM | | |
|-----------------------------------|--------------|--------------|
| | SoC | Liso-Cel |
| Bestes Ansprechen (BOR) | | |
| N | 92 | 92 |
| Patient:innen mit einem CR | n (%) | n (%) |
| Woche 9 | 28 (30,4) | 52 (56,5) |
| Woche 18 | 33 (35,9) | 60 (65,2) |
| Monat 6 | 31 (33,7) | 51 (55,4) |
| Monat 9 | 24 (26,1) | 50 (54,3) |
| Monat 12 | 21 (22,8) | 49 (53,3) |
| Monat 18 | 18 (19,6) | 46 (50,0) |
| Monat 24 | 10 (10,9) | 21 (22,8) |
| Monat 36 | 2 (2,2) | 3 (3,3) |
| Patient:innen mit einem PR | n (%) | n (%) |
| Woche 9 | 12 (13,0) | 25 (27,2) |
| Woche 18 | 6 (6,5) | 15 (16,3) |
| Monat 6 | 3 (3,3) | 10 (10,9) |
| Monat 9 | 3 (3,3) | 6 (6,5) |
| Monat 12 | 1 (1,1) | 4 (4,3) |
| Monat 18 | 1 (1,1) | 2 (2,2) |
| Monat 24 | 1 (1,1) | 0 |
| Monat 36 | 0 | 1 (1,1) |
| Patient:innen mit einer SD | n (%) | n (%) |
| Woche 9 | 17 (18,5) | 4 (4,3) |
| Woche 18 | 2 (2,2) | 2 (2,2) |
| Monat 6 | 0 | 0 |
| Monat 9 | 0 | 1 (1,1) |
| Monat 12 | 0 | 0 |
| Monat 18 | 0 | 0 |
| Monat 24 | 0 | 0 |
| Monat 36 | 1 (1,1) | 0 |
| Patient:innen mit einer PD | n (%) | n (%) |
| Woche 9 | 6 (6,5) | 6 (6,5) |
| Woche 18 | 0 | 1 (1,1) |
| Monat 6 | 0 | 1 (1,1) |

| TRANSFORM | | |
|--|--------------|--------------|
| | SoC | Liso-Cel |
| Monat 9 | 0 | 0 |
| Monat 12 | 0 | 0 |
| Monat 18 | 0 | 0 |
| Monat 24 | 0 | 0 |
| Monat 36 | 0 | 0 |
| Nicht evaluierbare Patient:innen | n (%) | n (%) |
| Woche 9 | 3 (3,3) | 2 (2,2) |
| Woche 18 | 0 | 7 (7,6) |
| Monat 6 | 1 (1,1) | 21 (22,8) |
| Monat 9 | 1 (1,1) | 23 (25,0) |
| Monat 12 | 0 | 15 (16,3) |
| Monat 18 | 0 | 11 (12,0) |
| Monat 24 | 0 | 6 (6,5) |
| Monat 36 | 2 (2,2) | 4 (4,3) |
| Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population n = Anzahl der Patient:innen mit einem Ansprechen (Responder); n (%) = Anteil der Responder; N = Anzahl der Patient:innen gesamt Abkürzungen: BOR: bestes Ansprechen (best overall response); CR: komplettes Ansprechen (complete response); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | |

Ergänzend: Rate des kompletten Ansprechens (CRR) und Dauer des Ansprechens (DOR)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Rate des kompletten Ansprechens aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)

| TRANSFORM | | |
|--|-----------|-----------|
| | SoC | Liso-Cel |
| Rate des kompletten Ansprechens (CRR) | | |
| N | 92 | 92 |
| Ereignis, n (%) | 40 (43,5) | 68 (73,9) |

| TRANSFORM | |
|--|-------------------------|
| OR¹ [95-%-KI] | 4,14 [2,01; 8,49] |
| p-Wert | < 0,0001 |
| RR¹ [95-%-KI] | 1,66 [1,30, 2,13] |
| p-Wert | < 0,0001 |
| ARR¹ [95-%-KI] | 29,3 % [16,4 %; 42,2 %] |
| p-Wert | < 0,0001 |
| Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population | |
| n = Anzahl der Patient:innen mit einem Ansprechen (Responder); n (%) = Anteil der Responder; N = Anzahl der Patient:innen gesamt | |
| ¹ OR, RR und ARR stellen Liso-Cel vs. SoC dar | |
| Abkürzungen: ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechen (overall response rate); RR: relatives Risiko; SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | |

In der Studie TRANSFORM erreichten bis zum Datenschnitt vom 13.05.2022 nach Bewertung durch das IRC insgesamt 68 (73,9 %) Patient:innen im Liso-Cel-Arm und 40 (43,5 %) Patient:innen im Kontrollarm ein CR (siehe Tabelle 4-43). Es liegt damit ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil in der CRR für Liso-Cel im Vergleich zum SoC vor. Die Chance auf ein CR ist mit Liso-Cel um 66 % erhöht (RR = 1,66 [95-%-KI: 1,30, 2,13]; p < 0,0001).

Die in Tabelle 4-44 dargestellte Analyse der DOR, welche nur Patient:innen beinhaltet, die mindestens ein PR erreicht haben, zeigt eine ähnliche Anzahl an Ereignissen (Tod, PD oder NAT) im Liso-Cel-Arm (n = 31) wie im Kontrollarm (n = 25). Die mediane DOR lag im Kontrollarm bei 9,13 Monaten [95-%-KI: 5,06; NA] und konnte im Liso-Cel-Arm nicht geschätzt werden (NA [95-%-KI: 13,37; NA]). Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,579 [95-%-KI: 0,340; 0,984], p < 0,0434).

Es wurden 49 Patient:innen im Liso-Cel-Arm (53,3 %) und 20 Patient:innen im Kontrollarm (21,7 %) nach den in Tabelle 4-10 gelisteten Regeln zensiert. Da im Liso-Cel-Arm ein größerer Anteil der Patient:innen als im Kontrollarm ein Ansprechen zeigte (siehe Tabelle 4-41), wurden somit auch mehr Patient:innen für die Auswertung der DOR zensiert.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie TRANSFORM – Patient:innen der ITT-Population, die ein Ansprechen gezeigt haben

| TRANSFORM | | |
|------------------------------|-----------|-----------|
| | SoC | Liso-Cel |
| Dauer des Ansprechens | | |
| N | 45 | 80 |
| Ereignis, n (%) | 25 (55,6) | 31 (38,8) |
| Tod [n (%)] | 1 (1,1) | 3 (3,3) |
| PD [n (%)] | 23 (25,0) | 24 (26,1) |

| TRANSFORM | | |
|---|----------------------|----------------|
| NAT aufgrund von Wirksamkeitsbedenken [n (%)] | 1 (1,1) | 4 (4,3) |
| Zensierungen, n (%) | 20 (21,7) | 49 (53,3) |
| Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten¹ [95-%-KI] | 9,13 [5,06; NA] | NA [13,37; NA] |
| HR² (Liso-Cel vs. SoC) [95-%-KI] | 0,579 [0,340; 0,984] | |
| p-Wert³ | < 0,0434 | |
| <p>Datenschnitt: 13.05.2022; Patient:innen der ITT-Population, die ein Ansprechen gezeigt haben n = Ereignisse; n (%) = Anteil der Patient:innen mit einem Ereignis; N = Anzahl der Patient:innen mit Ansprechen CR oder PR gesamt</p> <p>¹ Mediane Zeit bis zum Ereignis nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95-%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley</p> <p>² Cox-Modell stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3); HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar</p> <p>³ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox Modell stratifiziert: nach bestes Gesamtansprechen (overall response, OR) auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3).</p> <p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (complete response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht verfügbar (not available); NAT: neue antineoplastische Therapie; PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response); sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)</p> | | |

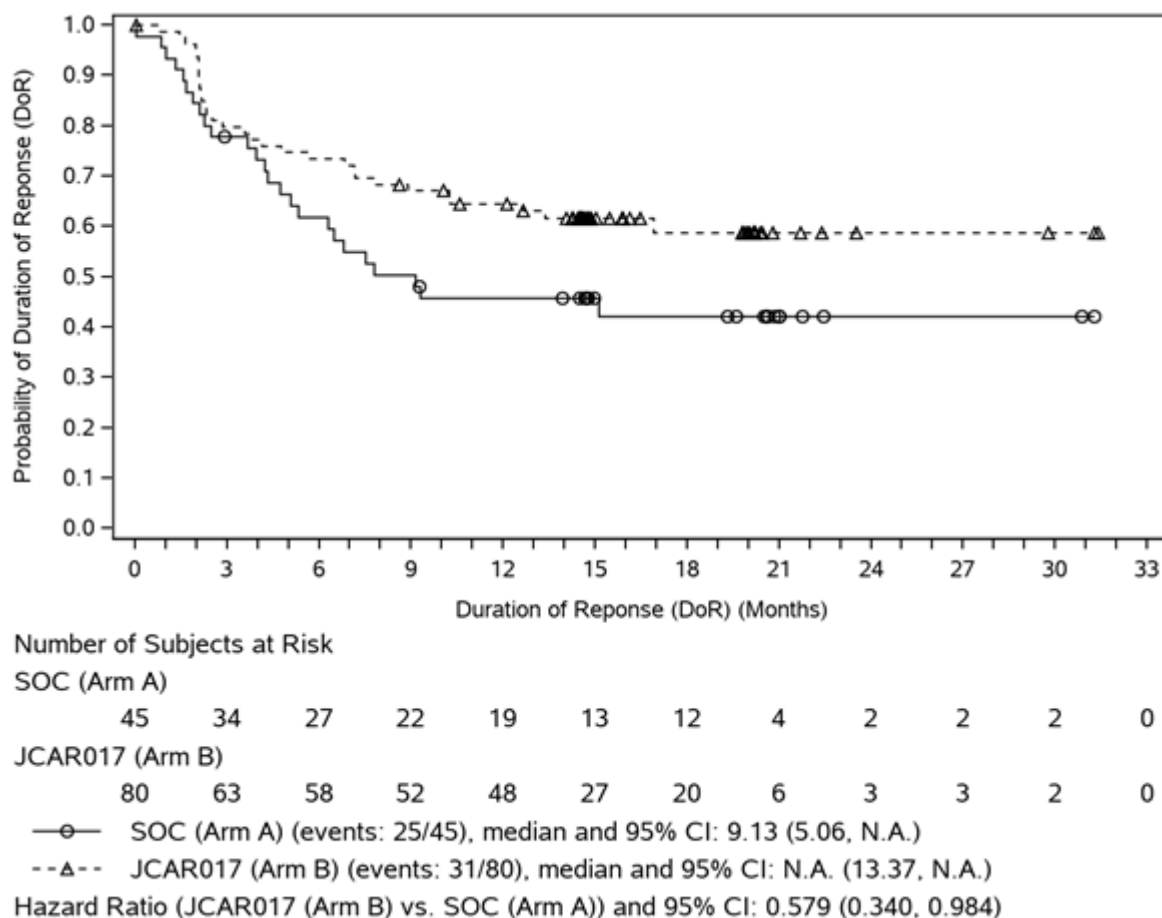


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven der Dauer des Ansprechens aus der Studie TRANSFORM, primärer Datenschnitt vom 13.05.2022 (Patient:innen der ITT-Population, die ein Ansprechen gezeigt haben)

Symbole stellen zensierte Ereignisse dar. Cox-Modell stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3). Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (confidence interval); CR: komplettes Ansprechen (complete response); JCAR017: Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel; N.A.: nicht erreicht (not available); PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)

Bei den aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleiteten Raten für die Dauer des Ansprechens in der Studie TRANSFORM zeigt sich ein Vorteil für Liso-Cel (siehe Tabelle 4-45). Dieser ist bei der 12-Monate-Rate am deutlichsten: So waren die 12-Monate-Raten für die Dauer des Ansprechens mit 64,4 % [95%-KI: 53,9; 75,0] im Liso-Cel-Arm etwa 1,4 mal höher als im Kontrollarm mit 45,6 % [95%-KI: 30,9; 60,4].

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Kaplan-Meier-DOR-Raten aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)

| TRANSFORM | | |
|---|---|---|
| | SoC | Liso-Cel |
| N | 92 | 92 |
| Patienten mit OR | 45 | 80 |
| Erhebungszeitpunkte | DOR-Rate in % [95%-KI]¹ | DOR-Rate in % [95%-KI]¹ |
| Monat 6 | 61,8 [47,5; 76,1] | 73,4 [63,7; 83,2] |
| Monat 9 | 50,3 [35,6; 65,1] | 67,1 [56,7; 77,4] |
| Monat 12 | 45,6 [30,9; 60,4] | 64,4 [53,9; 75,0] |
| Monat 18 | 42,1 [27,0; 57,3] | 58,7 [47,0; 70,4] |
| Monat 24 | 42,1 [27,0; 57,3] | 58,7 [47,0; 70,4] |
| Monat 36 | NA | NA |
| Datenschnitt: 13.05.2022 | | |
| N = Anzahl der Patient:innen gesamt | | |
| ¹ Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern mit zweiseitigem 95%-KI berechnet nach Greenwoods Formel | | |
| Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht verfügbar (not available); SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | |

Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt DOR ein signifikanter Unterschied von Liso-Cel im Vergleich zum SoC. Patient:innen im Liso-Cel-Arm zeigen höhere DOR-Raten, welche besonders nach einem Jahr deutlich höher sind als im Kontrollarm (siehe Tabelle 4-45).

Das Gesamtansprechen in der Studie TRANSFORM war im Liso-Cel-Arm etwa 38 Prozentpunkte höher als im Kontrollraum mit einer um 74 % erhöhten Chance auf ein Ansprechen (siehe Tabelle 4-41). Auch die in Tabelle 4-42 dargestellten Anteile der Patient:innen mit einem CR oder PR nach Erhebungszeitpunkten weisen auf eine bessere Wirksamkeit von Liso-Cel als unter SoC-Therapie hin. So war der Anteil der Patient:innen, die auf die Behandlung ansprachen, um 30 Prozentpunkte höher im Liso-Cel-Arm. Insgesamt zeigt sich mit Liso-Cel eine um 66 % erhöhte Chance auf ein CR. Zusammenfassend zeigt sich ein klarer und statistisch signifikanter Vorteil für Liso-Cel gegenüber SoC im Ansprechen - auch hinsichtlich der Tiefe und der Dauer des Ansprechens. Dieser Vorteil wird besonders ab einem Jahr nach der Behandlung mit Liso-Cel im Vergleich zum SoC deutlich.

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.

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie TRANSFORM nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.2.4 Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) – TRANSFORM

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| TRANSFORM | <p>In der Studie TRANSFORM wurde die EQ-5D-VAS zur Abbildung des Gesundheitszustands der Patient:innen verwendet, indem Patient:innen Fragen zu ihrem Gesundheitszustand zum Befragungszeitpunkt auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) beantworteten. Der Fragebogen wurde am Tag der Randomisierung (Baseline), während der Behandlungsphase an Tag 29 (nach 1 Monat) und 64 (Woche 9) sowie in Woche 18 und innerhalb des Follow-Up nach 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten erhoben. Die Auswertung erfolgt im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse. Analysiert wird die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten relevanten Verbesserung oder Verschlechterung. Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung werden im Rahmen der Hauptanalyse 7 Punkte betrachtet. Als weitere Schwellenwerte werden 10 und 15 Punkte herangezogen.</p> <p>Patient:innen ohne Baseline-Fragebogen oder mindestens einem post-Baseline Fragebogen werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patient:innen ohne Verbesserung bzw. Verschlechterung werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung der Antworten der relevanten Skala zensiert. Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population.</p> <p>Die ergänzende Analyse der Veränderung über die Zeit erfolgt mittels MMRM auf Grundlage der HRQoL-Population.</p> |
| Abkürzungen; HRQoL: Health-related Quality of Life; ITT: intention-to-treat; MMRM: Mixed Model Repeated Measures | |

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| TRANSFORM | niedrig | nein | nein | ja | nein | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der subjektiven Komponente bei der Erhebung eines patientenberichteten Endpunktes kann aufgrund des offenen Studiendesigns eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Zusätzlich sind die Rücklaufquoten für den Fragebogen gering (siehe Tabelle 4-48). Eine Vielzahl der Patient:innen konnten zudem die Fragebögen aufgrund von COVID-19-Restriktionen nicht ausfüllen, die Möglichkeit einer Verzerrung wird dadurch als eher gering eingestuft. Aufgrund der Verletzung des ITT-Prinzips bei dieser Betrachtung, kann das Verzerrungspotenzial nicht genau eingestuft werden und wird daher als hoch angesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Rücklaufquoten für den EQ-5D-VAS nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)

| TRANSFORM | | | | |
|---|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|
| | SoC | | Liso-Cel | |
| N | 92 | | 92 | |
| EQ-5D-VAS | | | | |
| Rücklaufquoten [n (%)] | | | | |
| Patient:innen mit einem Baseline-Wert und ≥ 1 post-Baseline-Wert | 44 (47,8) | | 49 (53,3) | |
| Patient:innen ohne Baseline-Wert | 43 (46,7) | | 42 (45,7) | |
| Patient:innen ohne post-Baseline-Wert | 28 (30,4) | | 10 (10,9) | |
| Patient:innen ohne Baseline-Wert und ohne post-Baseline-Wert | 23 (25,0) | | 9 (9,8) | |
| Rücklaufquoten zum Erhebungszeitpunkt [n (%)] | | | | |
| Population | ITT-Population | Erwarteter Rücklauf ^a | ITT-Population | Erwarteter Rücklauf ^a |
| Baseline | 49/92 (53,3) | 49/91 (53,8) | 50/92 (54,3) | 50/92 (54,3) |
| Tag 29 | 55/92 (59,8) | 55/88 (62,5) | 60/92 (65,2) | 60/90 (66,7) |
| Tag 64 | 48/92 (52,2) | 48/66 (72,7) | 55/92 (59,8) | 55/89 (61,8) |
| Tag 126 | 27/92 (29,3) | 27/41 (65,9) | 49/92 (53,3) | 49/85 (57,6) |
| Monat 6 | 19/92 (20,7) | 19/35 (54,3) | 41/92 (44,6) | 41/83 (49,4) |
| Monat 9 | 14/92 (15,2) | 14/28 (50,0) | 36/92 (39,1) | 36/80 (45,0) |
| Monat 12 | 12/92 (13,0) | 12/22 (54,5) | 44/92 (47,8) | 44/68 (64,7) |
| Monat 18 | 11/92 (12,0) | 11/19 (57,9) | 34/92 (37,0) | 34/59 (57,6) |
| Monat 24 | 7/92 (7,6) | 7/11 (63,6) | 16/92 (17,4) | 16/27 (59,3) |
| Monat 36 | 0/92 | 0/5 | 2/92 (2,2) | 2/8 (25,0) |
| Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population | | | | |
| a: Die Rücklaufquoten beziehen sich auf Patient:innen, die noch am Leben und in der Studie sind. | | | | |
| n = Anzahl der Patient:innen, die einen Fragebogen ausgefüllt haben; n (%) = Anteil der Patient:innen mit ausgefülltem Fragebogen; N: Anzahl der Patient:innen gesamt | | | | |
| Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | | | |

Die Rücklaufquoten innerhalb der Studie TRANSFORM sind aufgrund der COVID-19-Restriktionen mit etwa 50 % eher gering (siehe Tabelle 4-48). Zu beachten ist, dass dies bereits zur Baseline-Visite für beide Studienarmen gilt. Wenngleich es eher unwahrscheinlich erscheint, dass die Gründe für das Nicht-Ausfüllen der Fragebögen (wie etwa administrative Gründe oder COVID-19 Restriktionen seitens der Studienzentren) mit dem Ergebnis der

Befragung assoziiert sind, und die Möglichkeit einer Verzerrung dadurch eher gering einzustufen ist, wird das Verzerrungspotenzial insgesamt als hoch bewertet, da neben der Möglichkeit der Verzerrung durch das offene Studiendesign auch eine mögliche Verzerrung durch die Verletzung des ITT-Prinzips nicht auszuschließen ist.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) – Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung anhand verschiedener MID

| TRANSFORM | | | | | | |
|---|--|--|--|--|---------------------------|---------------------|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC | |
| N | 92 | | 92 | | | |
| Zeit bis zur ersten Verbesserung | | | | | | |
| VAS | Patient:innen mit einer Verbesserung [n (%)] | Mediane Zeit bis zur Verbesserung ¹ [95-%-KI] | Patient:innen mit einer Verbesserung [n (%)] | Mediane Zeit bis zur Verbesserung ¹ [95-%-KI] | HR ² [95-%-KI] | p-Wert ² |
| MID = 7 | 18 (19,6) | 4,07 [2,33; NA] | 24 (26,1) | 4,14 [2,23; NA] | 0,625 [0,319; 1,226] | 0,1714 |
| MID = 10 | 17 (18,5) | 11,07 [2,33; NA] | 24 (26,1) | 4,34 [2,37; NA] | 0,531 [0,263; 1,072] | 0,0774 |
| MID = 15 | 10 (10,9) | NA [11,07; NA] | 17 (18,5) | NA [4,63; NA] | 0,593 [0,240; 1,464] | 0,2575 |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | | | | | | |
| VAS | Patient:innen mit einer Verschlechterung [n (%)] | Mediane Zeit bis zur Verschlechterung ¹ [95-%-KI] | Patient:innen mit einer Verschlechterung [n (%)] | Mediane Zeit bis zur Verschlechterung ¹ [95-%-KI] | HR ² [95-%-KI] | p-Wert ² |
| MID = -7 | 23 (25,0) | 2,37 [1,18; NA] | 22 (23,9) | 16,13 [4,07; NA] | 0,481 [0,259; 0,892] | 0,0203 |
| MID = -10 | 20 (21,7) | 4,37 [1,28; NA] | 20 (21,7) | 19,02 [5,59; NA] | 0,588 [0,308; 1,122] | 0,1071 |
| MID = -15 | 15 (16,3) | NA [2,43; NA] | 15 (16,3) | NA [16,13; NA] | 0,715 [0,345; 1,478] | 0,3649 |
| Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population | | | | | | |
| n = Verbesserung/Verschlechterung (Ereignis); n (%) = Anteil der Patient:innen mit einem Ereignis; N = Anzahl der Patient:innen gesamt | | | | | | |
| ¹ Mediane Zeit für zur ersten Verbesserung/Verschlechterung in Monaten nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95-%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley | | | | | | |
| ² Cox-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3) | | | | | | |
| Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (complete response); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MID: minimal important difference; NA: nicht erreicht (not available); PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response); sAAIPI: sekundärer | | | | | | |

altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care); VAS: Visuelle Analogskala

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im EQ-5D-VAS bei Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit der MID von -7 zugunsten von Liso-Cel.

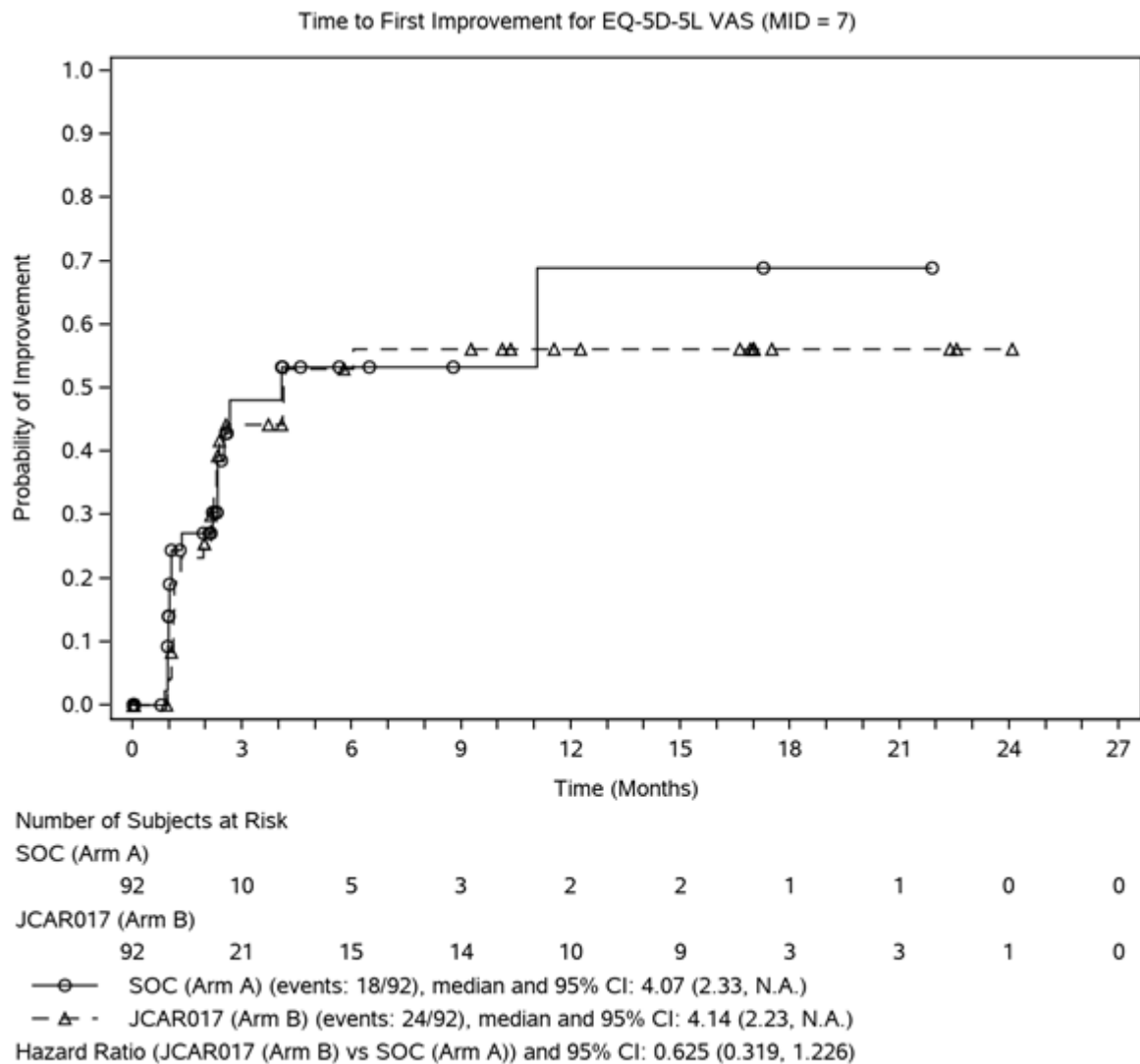


Abbildung 4-8: CDF-Plot für EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verbesserung mit MID = 7 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

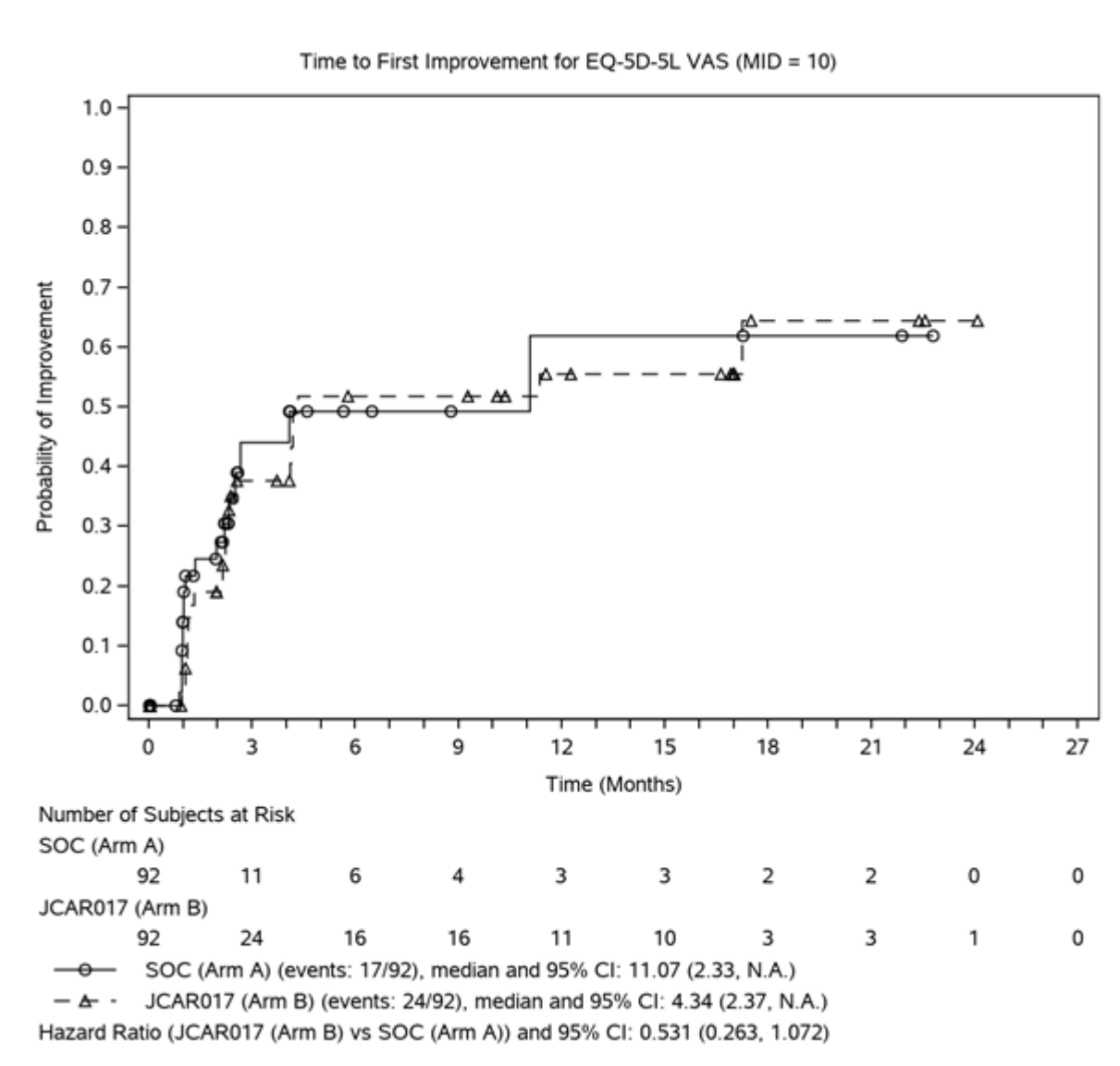


Abbildung 4-9: CDF-Plot für EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verbesserung mit MID = 10 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

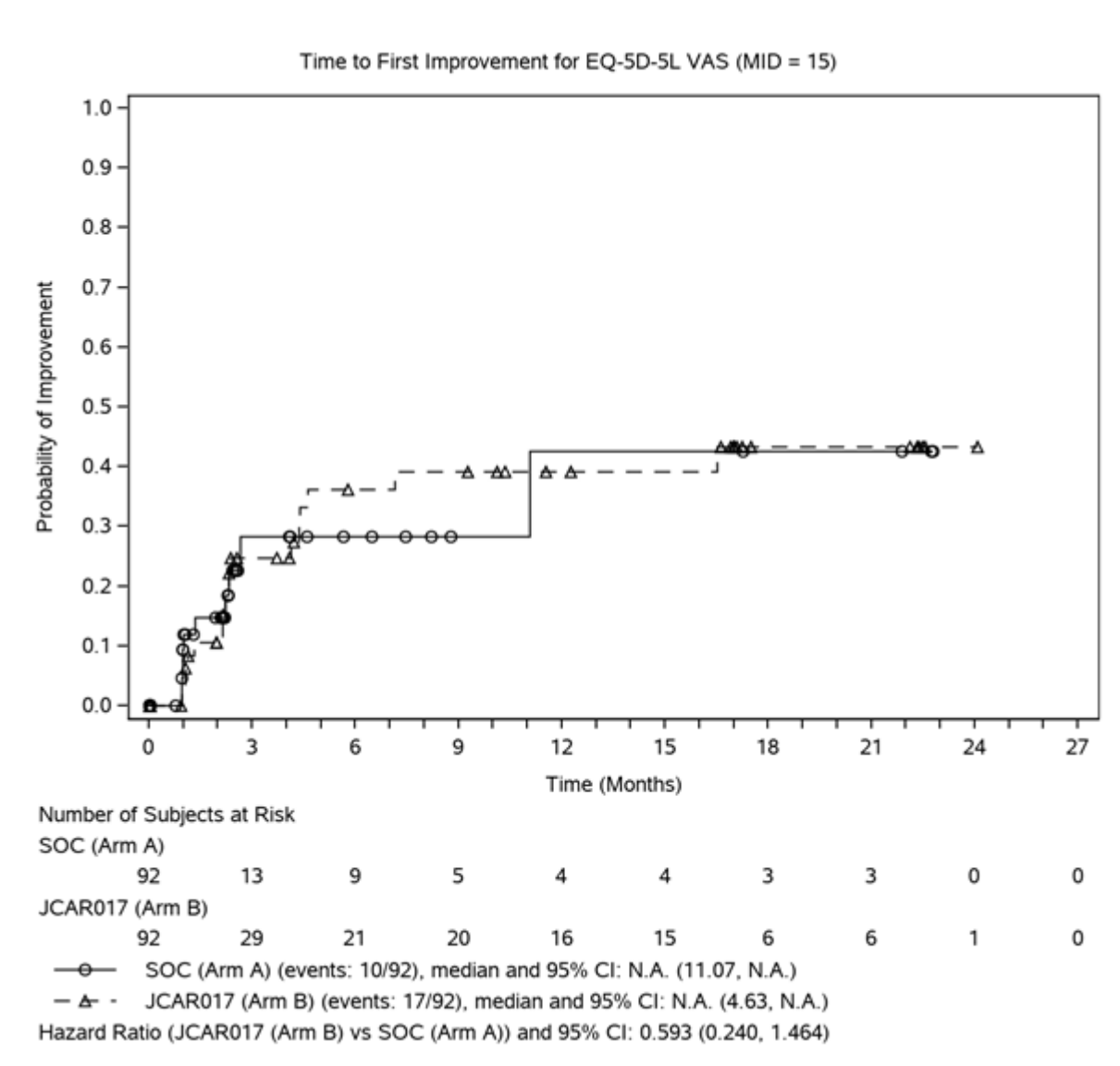


Abbildung 4-10: CDF-Plot für EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verbesserung mit MID = 15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

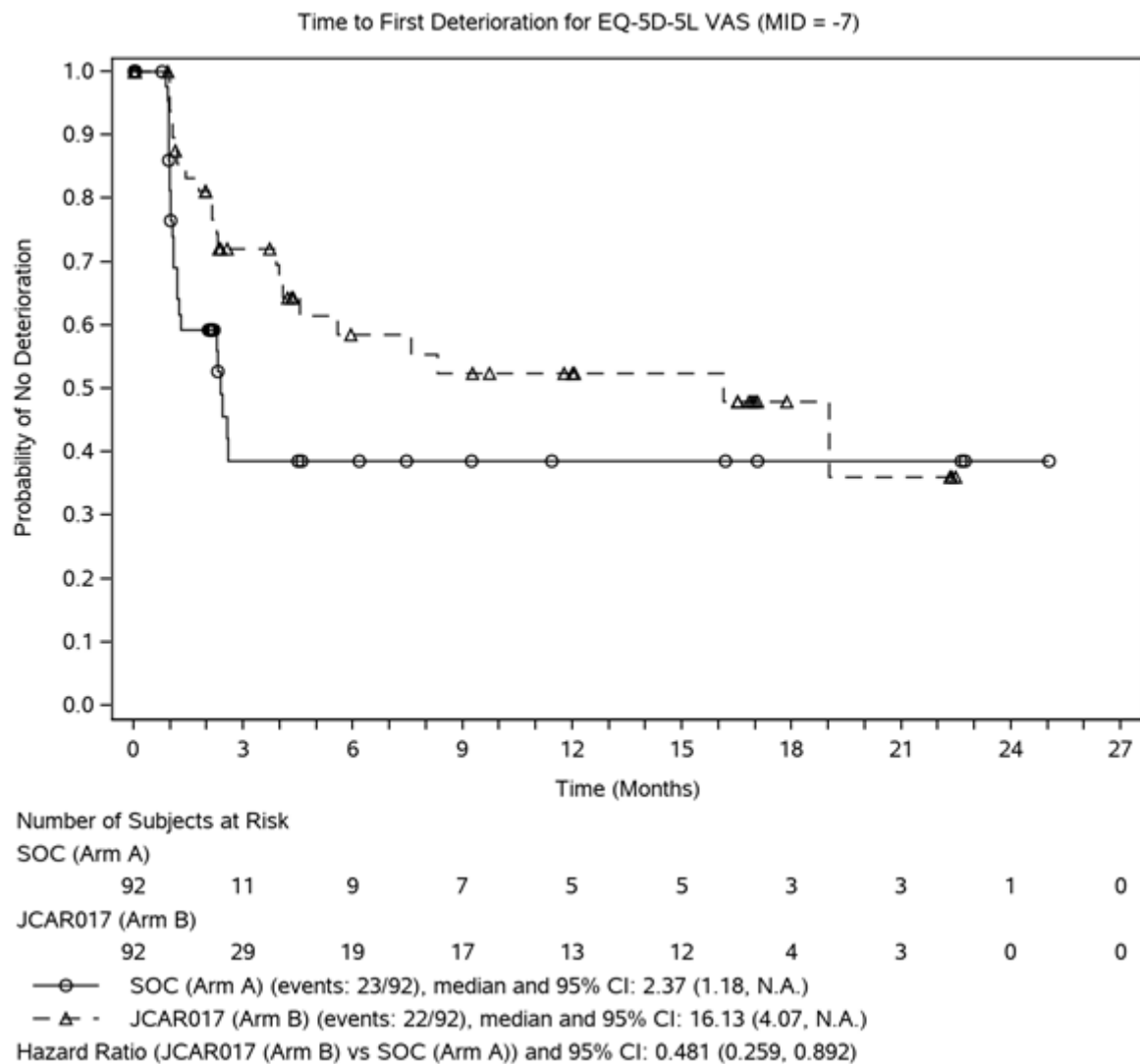


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve für die EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit MID = -7 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

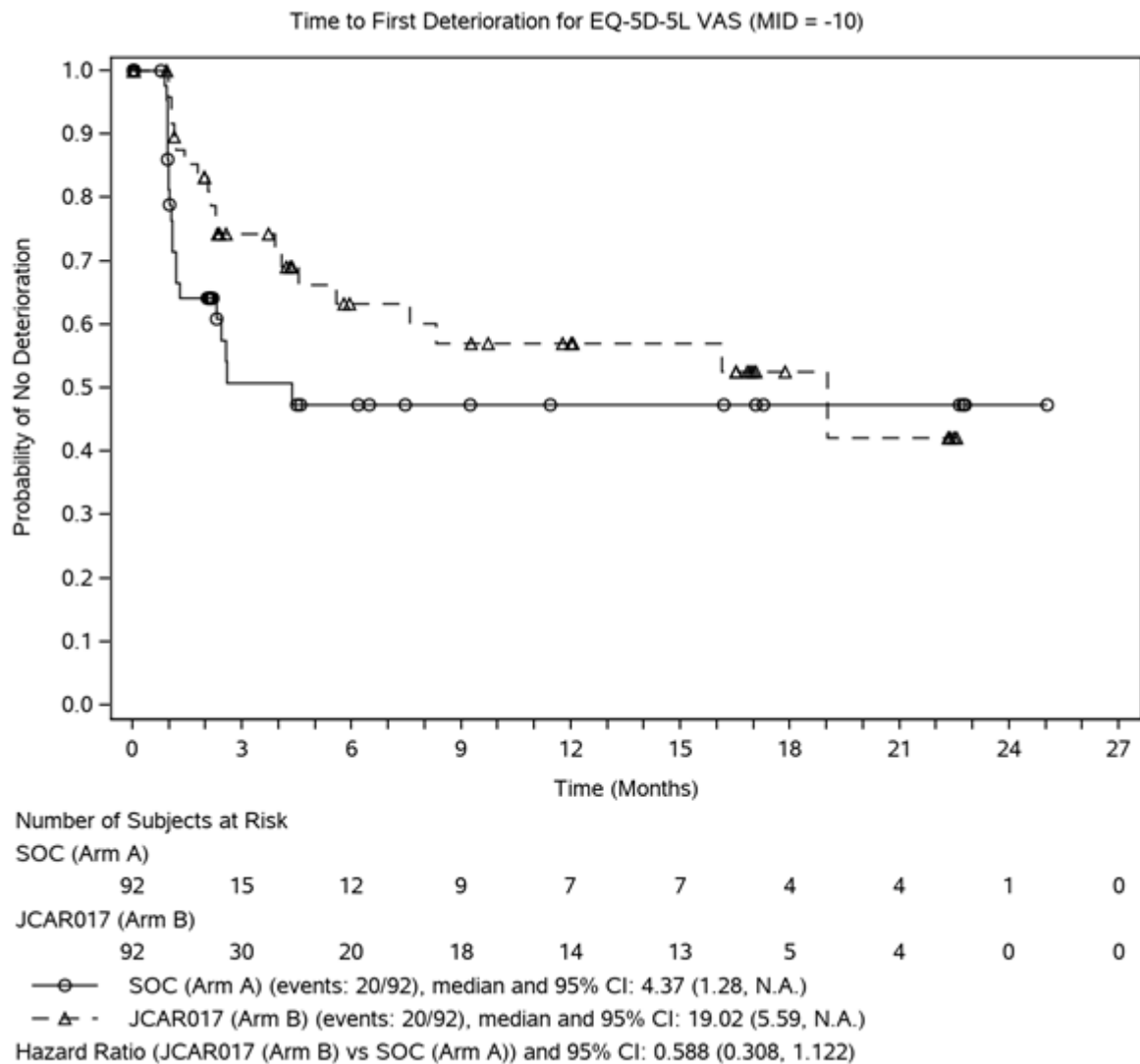


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für die EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit MID = -10 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

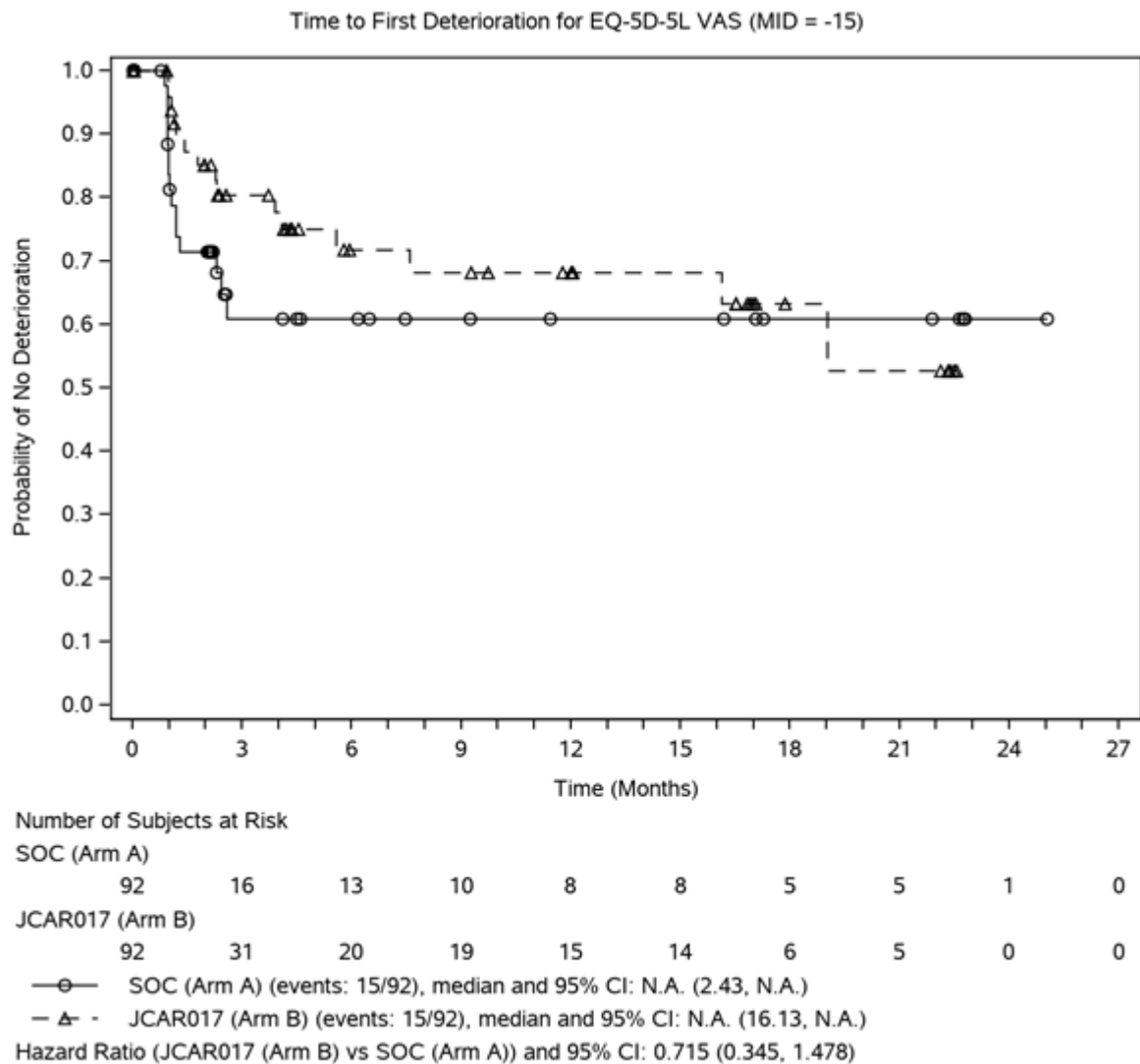


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurve für die EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit MID = -15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

Tabelle 4-50: Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) aus der Studie TRANSFORM – HRQoL-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) – MMRM-Analyse

| TRANSFORM | | |
|---|---------------------------------|-----------------------|
| | SoC | Liso-Cel |
| N | 44 | 49 |
| EQ-5D-VAS | | |
| Baseline-Mittelwert (SD) | 73,2 (18,0) | 73,3 (19,4) |
| LS-Means [95%-KI] ¹ | 2,64 [-1,87; 7,15] | 3,64 [-0,26; 7,54] |
| Mittelwertsdifferenz ¹ [95%-KI] p-Wert | 1,00 [-4,43; 6,43] 0,7141 | |
| SMD als Hedges'g [95%-KI] | 0,07 [-0,33; 0,48] | |
| Datenschnitt: 13.05.2022; HRQoL-Population N = Anzahl der Patient:innen mit einem Baseline-Wert und ≥ 1 post-Baseline-Werten ¹ Basierend auf einem MMRM, mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängige Variable, Behandlung, Studienvisite, Stratifizierungsfaktoren und eine Behandlung*Studienvisite-Interaktion als feste Effekte, Baseline-Wert als Kovariate und Studienvisite als Repeated Measure; wenn möglich wurden die Modelle mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Wenn ein Modell nicht konvergierte wurde eine Compound Symmetry Kovarianzmatrix verwendet; alle Zeitpunkte mit 10 oder mehr Patient:innen in jeder Behandlungsgruppe wurden in die Analyse einbezogen. Eine positive Mittelwertsdifferenz favorisiert Liso-Cel, eine negative favorisiert SoC. Abkürzungen: HRQoL: Health-related Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; LS-Means: Least Squares Means; MMRM: Mixed Model Repeated Measures, SD: Standardabweichung; SDM: standardisierte Mittelwertsdifferenz; SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | |

Die MMRM-Analyse ergab keine Unterschiede zwischen Liso-Cel und dem SoC (siehe Tabelle 4-50).

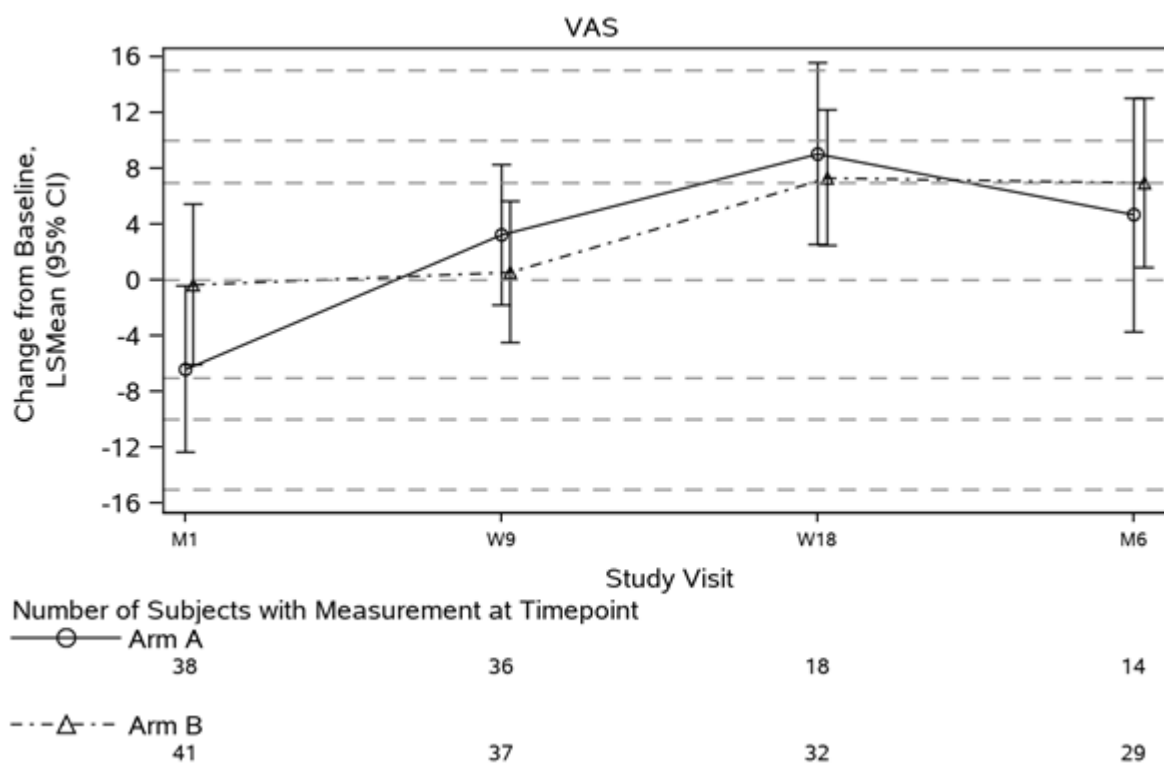


Abbildung 4-14: MMRM-Plot der EQ-5D-VAS zu den Erhebungszeitpunkten (HRQoL-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022

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.

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie TRANSFORM nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.2.5 Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – TRANSFORM

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| TRANSFORM | <p>Der Fragebogen wurde am Tag der Randomisierung (Baseline), während der Behandlungsphase an Tag 29 (nach einem Monat) und an Tag 64 (Woche 9) sowie in Woche 18 und innerhalb des Follow-Up nach 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten erhoben. Folgende Schwellenwerte für eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung sind für den EORTC QLQ-C30, je Skala, definiert und werden im vorliegenden Dossier betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> ○ Fatigue: 10 Punkte und 15 Punkte ○ Schmerzen: 15 Punkte ○ Dyspnoe: 15 Punkte ○ Schlaflosigkeit: 15 Punkte ○ Appetitverlust: 15 Punkte ○ Verstopfung: 15 Punkte ○ Durchfall: 15 Punkte <p>Die Auswertung erfolgt im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten relevanten Verbesserung oder Verschlechterung. Patient:innen mit fehlendem Baseline- und/oder keinem post-Baseline-Wert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patient:innen ohne Verbesserung bzw. Verschlechterung werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung der Antworten der relevanten Skala zensiert. Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population.</p> <p>Die ergänzende Analyse der Veränderung über die Zeit erfolgt mittels MMRM auf Grundlage der HRQoL-Population.</p> |
| Abkürzungen: HRQoL: Health-related Quality of Life; ITT: intention-to-treat; MMRM: Mixed Model Repeated Measures | |

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| TRANSFORM | niedrig | nein | nein | ja | nein | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der subjektiven Komponente bei der Erhebung eines patientenberichteten Endpunktes kann aufgrund des offenen Studiendesigns eine Verzerrung nicht ausgeschlossen

werden. Eine Vielzahl der Patient:innen konnten zudem die Fragebögen aufgrund von COVID-19-Restriktionen nicht ausfüllen, die Möglichkeit einer Verzerrung wird dadurch als eher gering eingestuft. Aufgrund der Verletzung des ITT-Prinzips bei dieser Betrachtung, kann das Verzerrungspotenzial nicht genau eingestuft werden und wird daher als hoch angesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSFORM

| TRANSFORM | | | | |
|---|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|
| | SoC | | Liso-Cel | |
| N | 92 | | 92 | |
| EORTC QLQ-C30 | | | | |
| Rücklaufquoten [n (%)]^a | | | | |
| Patient:innen mit einem Baseline-Wert und ≥ 1 post-Baseline-Wert | 46 (50,0) | | 50 (54,3) | |
| Patient:innen ohne Baseline-Wert | 41 (44,6) | | 41 (44,6) | |
| Patient:innen ohne post-Baseline-Wert | 27 (29,3) | | 10 (10,9) | |
| Patient:innen ohne Baseline-Wert und ohne post-Baseline-Wert | 22 (23,9) | | 9 (9,8) | |
| Rücklaufquoten zum Erhebungszeitpunkt [n (%)]^a | | | | |
| Population | ITT-Population | Erwarteter Rücklauf ^b | ITT-Population | Erwarteter Rücklauf ^b |
| Baseline | 51/92 (55,4) | 51/91 (56,0) | 51/92 (55,4) | 51/92 (55,4) |
| Tag 29 | 57/92 (62,0) | 57/88 (64,8) | 62/92 (67,4) | 62/90 (68,9) |
| Tag 64 | 49/92 (53,3) | 49/66 (74,2) | 56/92 (60,9) | 56/89 (62,9) |
| Tag 126 | 27/92 (29,3) | 27/41 (65,9) | 49/92 (53,3) | 49/85 (57,6) |
| Monat 6 | 20/92 (21,7) | 20/35 (57,1) | 41/92 (44,6) | 41/83 (49,4) |
| Monat 9 | 14/92 (15,2) | 14/28 (50,0) | 36/92 (39,1) | 36/80 (45,0) |
| Monat 12 | 12/92 (13,0) | 12/22 (54,5) | 44/92 (47,8) | 44/68 (64,7) |
| Monat 18 | 12/92 (13,0) | 12/19 (63,2) | 34/92 (37,0) | 34/59 (57,6) |
| Monat 24 | 7/92 (7,6) | 7/11 (63,6) | 17/92 (18,5) | 17/27 (63,0) |
| Monat 36 | 0/92 | 0/5 | 2/92 (2,2) | 2/8 (25,0) |
| Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population | | | | |

| TRANSFORM | | |
|--|-----|----------|
| | SoC | Liso-Cel |
| N | 92 | 92 |
| a: Die Rücklaufquoten zum Erhebungszeitpunkt beziehen sich beispielhaft auf die Skala Fatigue b: Die Rücklaufquoten beziehen sich auf Patient:innen, die noch am Leben und in der Studie sind. n = Anzahl der Patient:innen, die einen Fragebogen ausgefüllt haben; n (%) = Anteil der Patient:innen mit ausgefülltem Fragebogen; N= Anzahl der Patient:innen gesamt Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; SoC: Standard of Care | | |

Die Rücklaufquoten für die Symptomskala des EORTC QLQ-C30 sind aufgrund der beschriebenen COVID-19-Restriktionen innerhalb der Studie TRANSFORM mit etwa 50 % eher gering (siehe Tabelle 4-53), sodass die Ergebnisse als verzerrt betrachtet werden.

Tabelle 4-54: Ergebnisse zur Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) – Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung anhand relevanter MID

| TRANSFORM | | | | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|--|---------------------------|---------------------|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC | |
| N | 92 | | 92 | | | |
| Zeit bis zur ersten Verbesserung | | | | | | |
| Symptome | Patient:innen mit einer Verbesserung [n (%)] | Mediane Zeit ¹ bis zur Verbesserung [95-%-KI] | Patient:innen mit einer Verbesserung [n (%)] | Mediane Zeit ¹ bis zur Verbesserung [95-%-KI] | HR ² [95-%-KI] | p-Wert ² |
| Fatigue MID = 10 | 17 (18,5) | 10,87 [4,34; 16,82] | 28 (30,4) | 4,11 [2,14; 6,64] | 1,233 [0,626; 2,429] | 0,5438 |
| Fatigue MID = 15 | 9 (9,8) | 16,39 [9,10; NA] | 24 (26,1) | 6,18 [4,07; NA] | 1,348 [0,590; 3,079] | 0,4782 |
| Schmerzen MID = 15 | 23 (25,0) | 2,30 [1,28; NA] | 29 (31,5) | 2,56 [1,38; 22,34] | 0,683 [0,379; 1,231] | 0,2047 |
| Dyspnoe MID = 15 | 7 (7,6) | NA [17,54; NA] | 8 (8,7) | NA | 1,631 [0,381; 6,985] | 0,5101 |
| Schlaflosigkeit MID = 15 | 19 (20,7) | 8,61 [2,30; NA] | 20 (21,7) | 17,87 [4,11; NA] | 0,525 [0,257; 1,071] | 0,0764 |
| Appetitverlust MID = 15 | 9 (9,8) | NA [9,10; NA] | 18 (19,6) | NA [4,57; NA] | 1,351 [0,525; 3,481] | 0,5330 |
| Verstopfung MID = 15 | 5 (5,4) | NA | 11 (12,0) | NA | 2,779 [0,815; 9,476] | 0,1025 |
| Durchfall MID = 15 | 7 (7,6) | NA | 8 (8,7) | NA | 0,394 (0,100; 1,552) | 0,1831 |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | | | | | | |

| TRANSFORM | | | | | | |
|------------------------------|--|---|--|---|----------------------------|---------------------|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC | |
| N | 92 | | 92 | | | |
| N | 92 | | 92 | | | |
| Symptomskalen | Patient:innen mit einer Verschlechterung [n (%)] | Mediane Zeit ¹ bis zur Verschlechterung [95.-%-KI] | Patient:innen mit einer Verschlechterung [n (%)] | Mediane Zeit ¹ bis zur Verschlechterung [95.-%-KI] | HR ² [95.-%-KI] | p-Wert ² |
| Fatigue MID = -10 | 32 (34,8) | 1,05 [1,02; 1,25] | 25 (27,2) | 5,59 [2,20; NA] | 0,456 [0,254; 0,818] | 0,0084 |
| Fatigue MID = -15 | 25 (27,2) | 2,27 [1,05; NA] | 20 (21,7) | NA [5,59; NA] | 0,499 [0,267; 0,934] | 0,0298 |
| Schmerzen MID = -15 | 14 (15,2) | NA [4,30; NA] | 17 (18,5) | NA [11,76; NA] | 0,947 [0,447; 2,008] | 0,8873 |
| Dyspnoe MID = -15 | 23 (25,0) | 2,60 [2,14; NA] | 23 (25,0) | 10,97 [4,50; NA] | 0,613 [0,338; 1,111] | 0,1069 |
| Schlaflosigkeit MID = -15 | 15 (16,3) | NA [2,37; NA] | 19 (20,7) | 22,34 [6,28; NA] | 0,729 [0,360; 1,474] | 0,3790 |
| Appetitverlust MID = -15 | 22 (23,9) | 4,47 [1,08; NA] | 25 (27,2) | 6,18 [2,30; NA] | 0,902 [0,496; 1,640] | 0,7357 |
| Verstopfung MID = -15 | 24 (26,1) | 5,75 [1,18; NA] | 25 (27,2) | 7,59 [1,41; NA] | 0,760 [0,429; 1,347] | 0,3467 |
| Durchfall MID = -15 | 14 (15,2) | NA [4,63; NA] | 17 (18,5) | 24,08 [9,26; NA] | 0,589 [0,275; 1,261] | 0,1727 |

Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population
n = Verbesserung/Verschlechterung (Ereignis); n (%) = Anteil der Patient:innen mit einem Ereignis; N = Anzahl der Patient:innen gesamt
¹ Mediane Zeit für zur ersten Verbesserung/Verschlechterung in Monaten nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95.-%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley
² Cox-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3).
Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (complete response); HRQoL: Health-related Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MID: minimal important difference; NA: nicht erreicht (not available); PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response); sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede für die Symptomskala Fatigue (MID = -10 und -15) bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zugunsten von Liso-Cel.

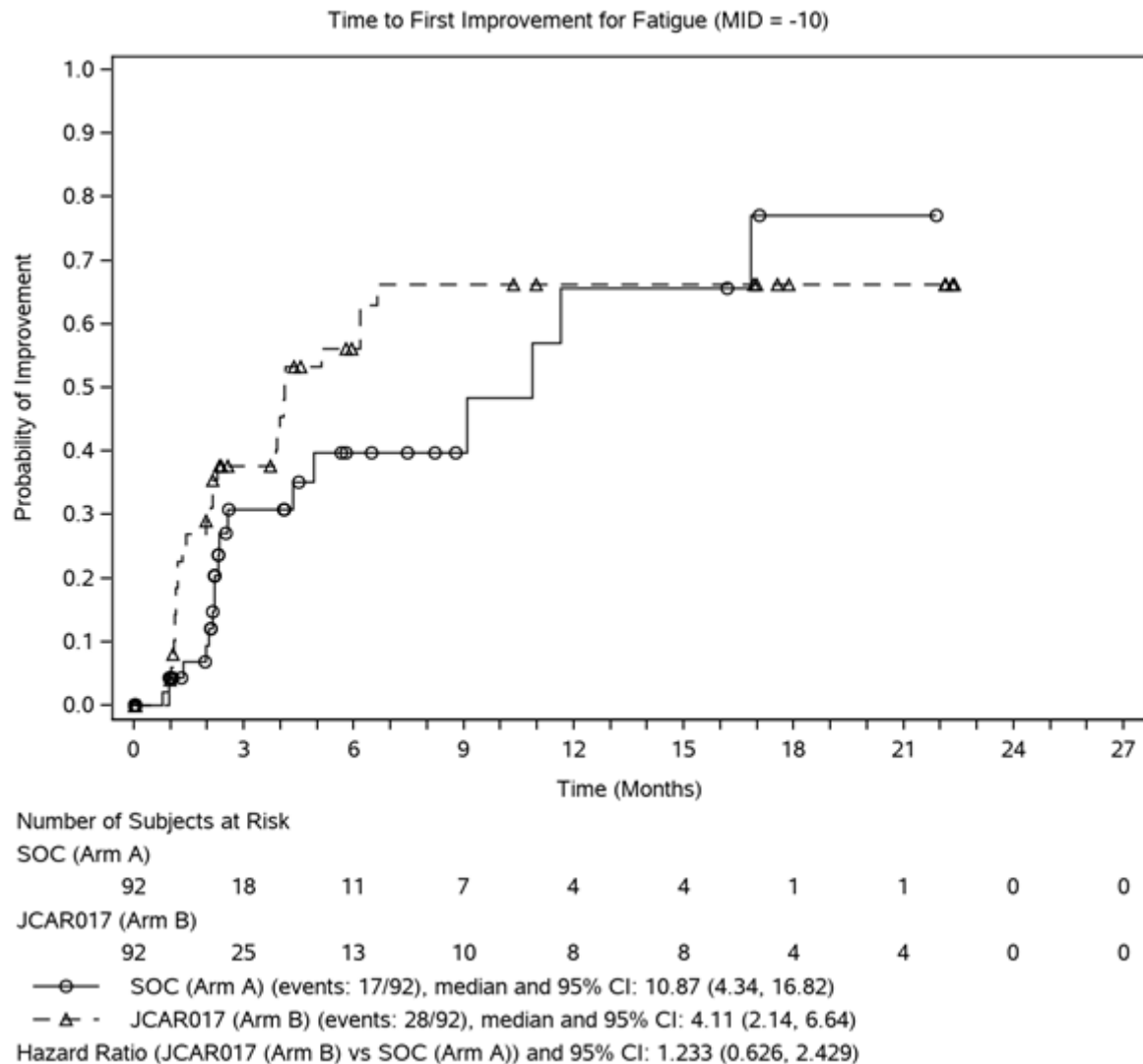


Abbildung 4-15: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung – Fatigue mit MID = -10 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

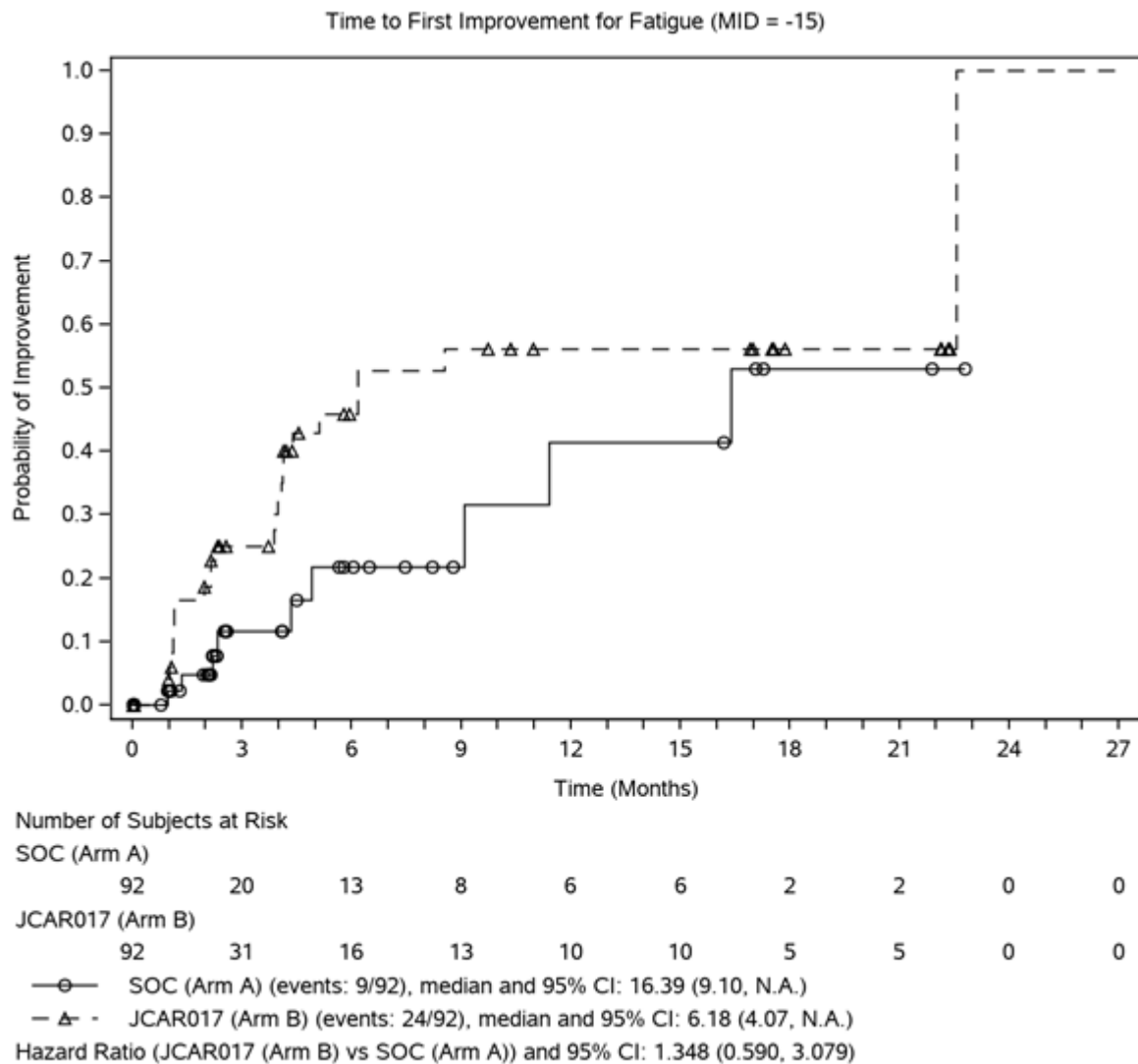


Abbildung 4-16: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung – Fatigue mit MID = -15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

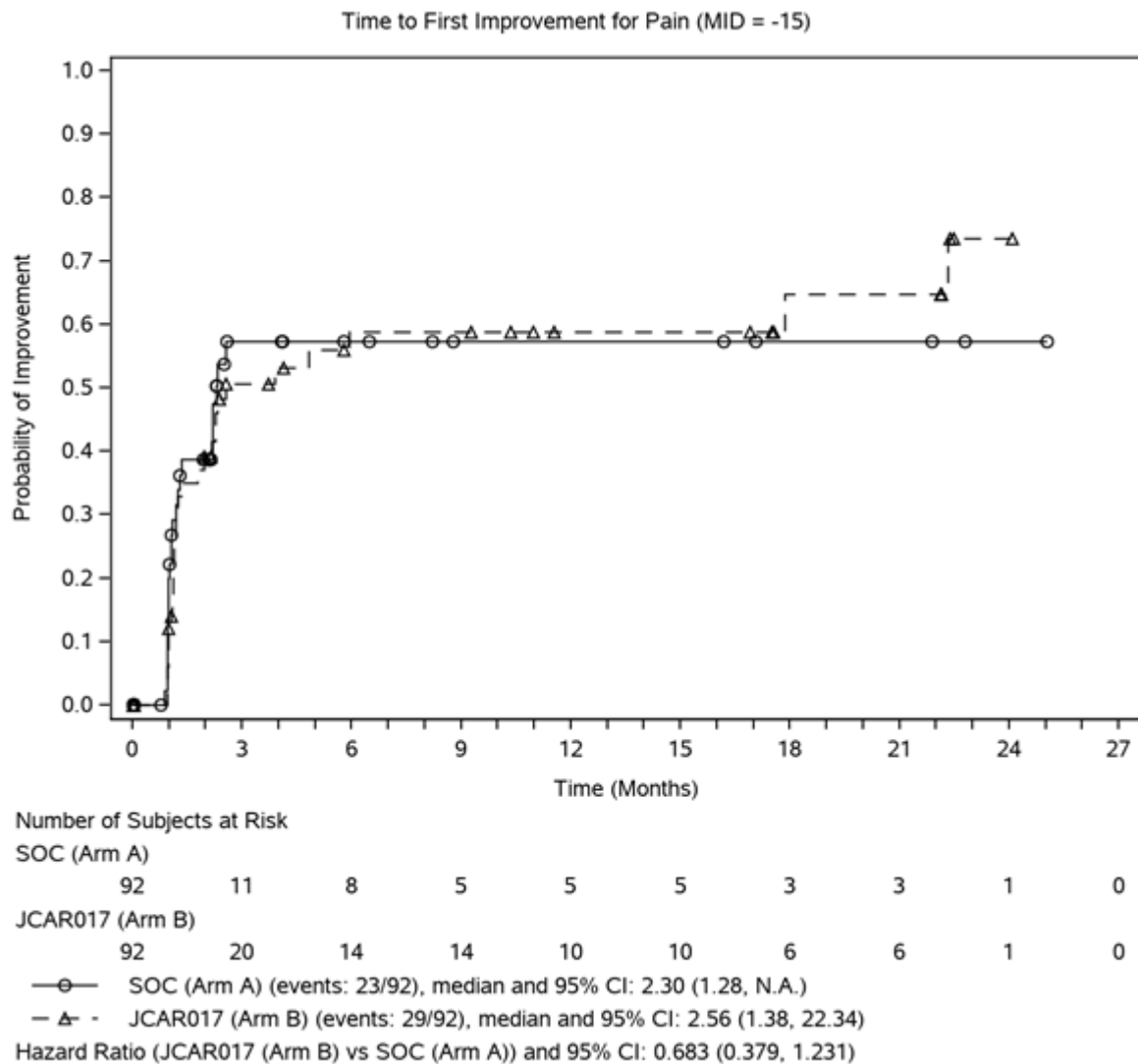


Abbildung 4-17: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung – Schmerzen mit MID = -15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

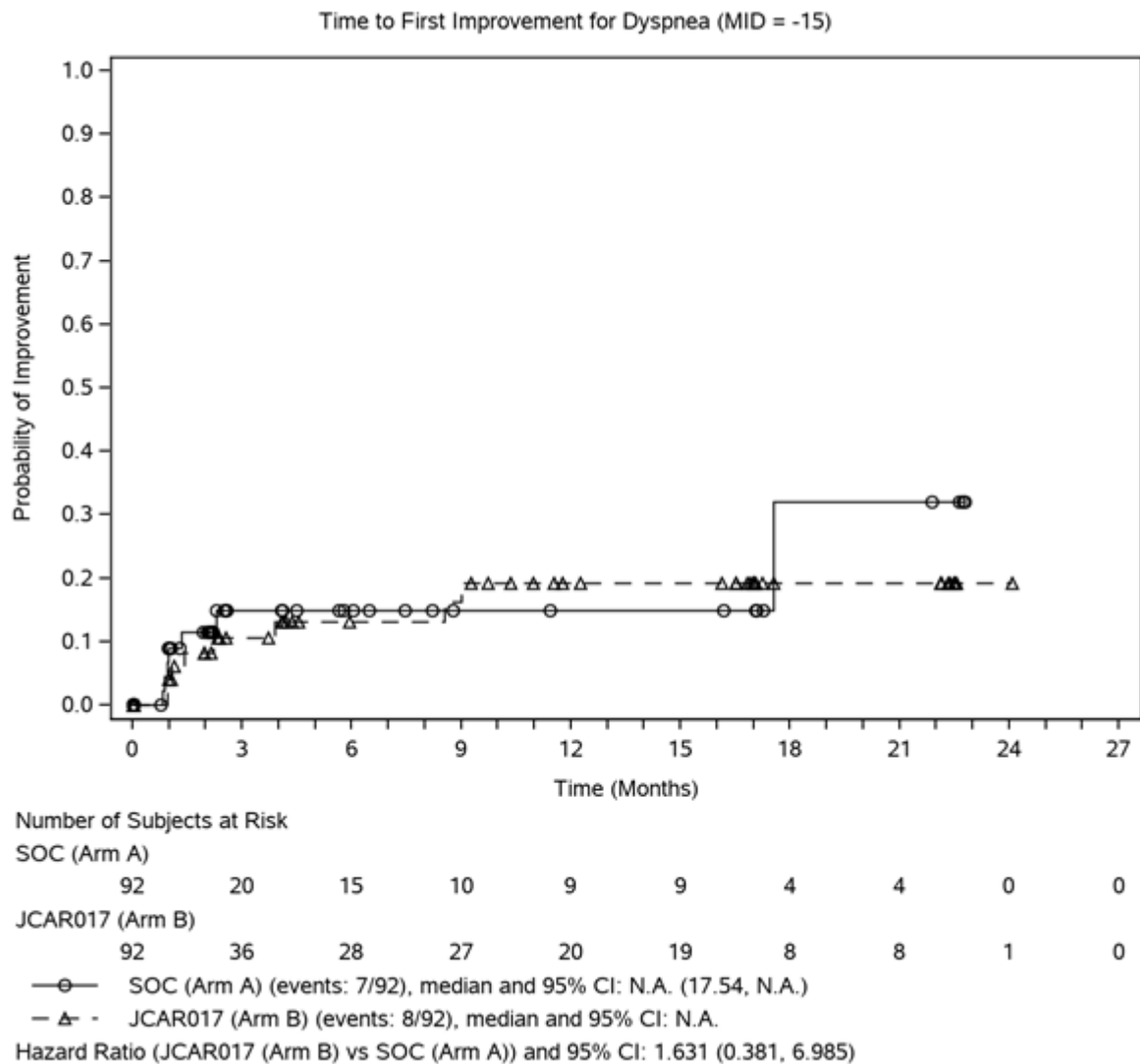


Abbildung 4-18: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung – Dyspnoe mit MID = -15 (ITT-Population)
 Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

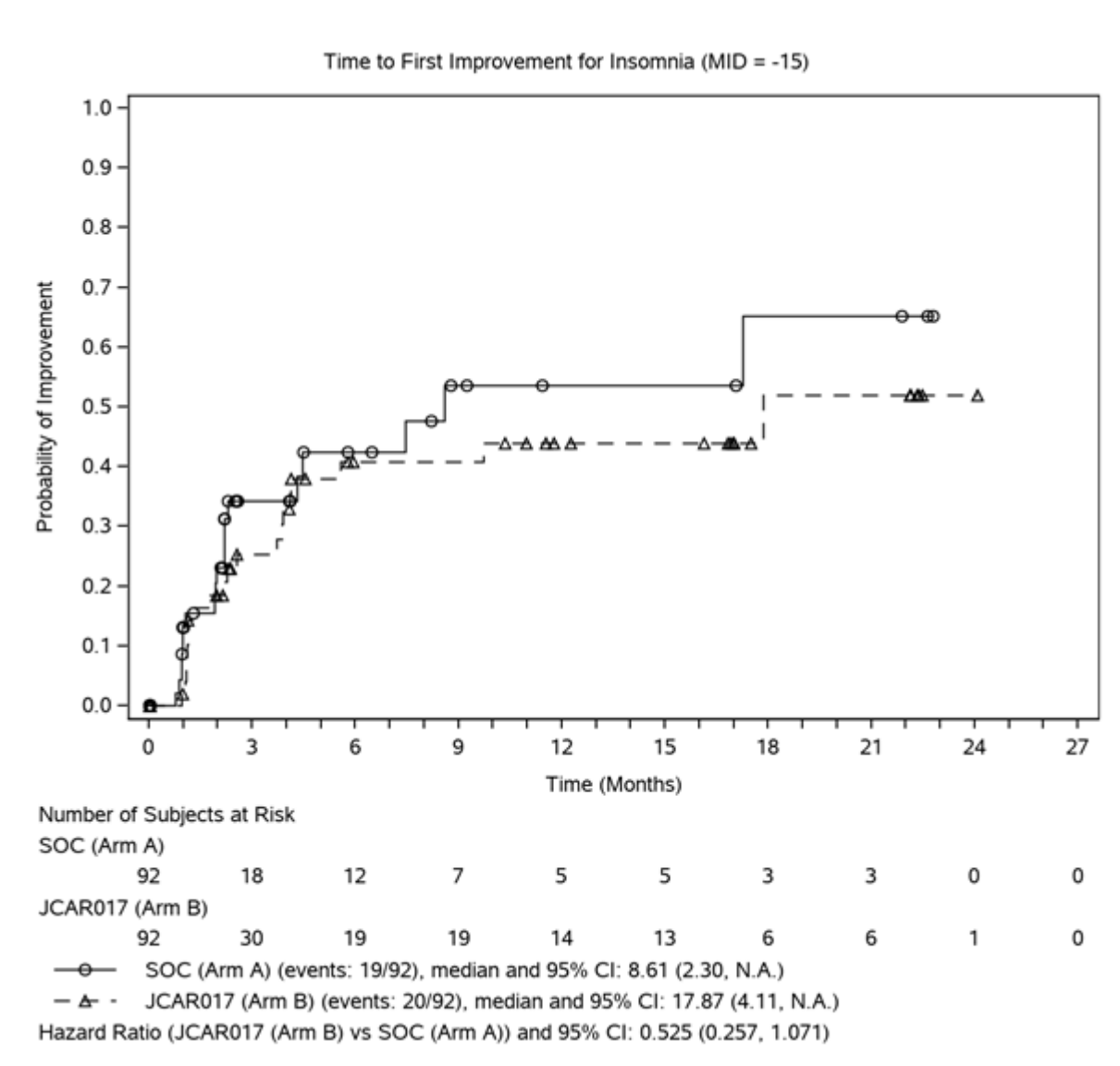


Abbildung 4-19: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung – Schlaflosigkeit mit MID = -15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

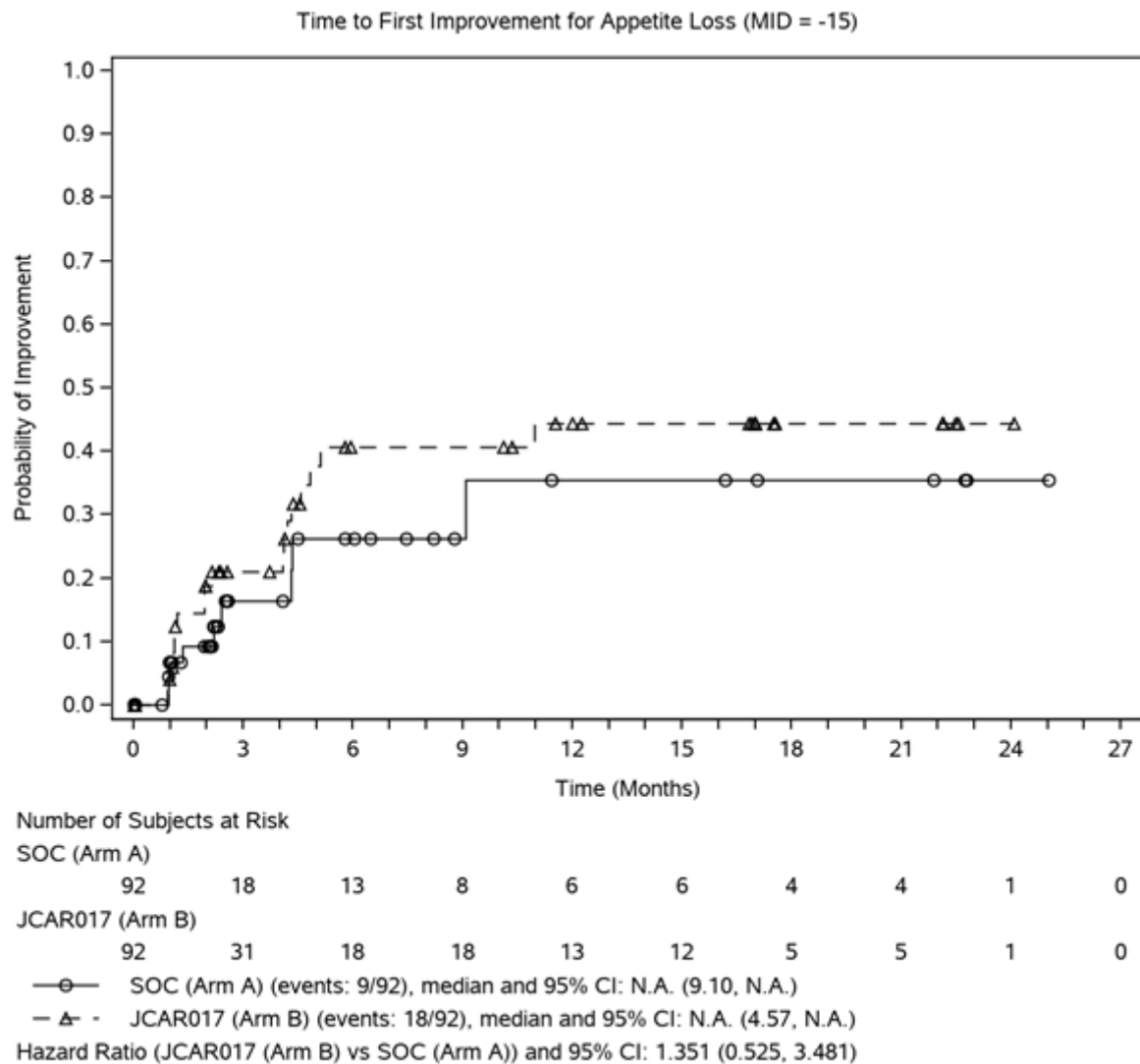


Abbildung 4-20: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung – Appetitverlust mit MID = -15 (ITT-Population)
 Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

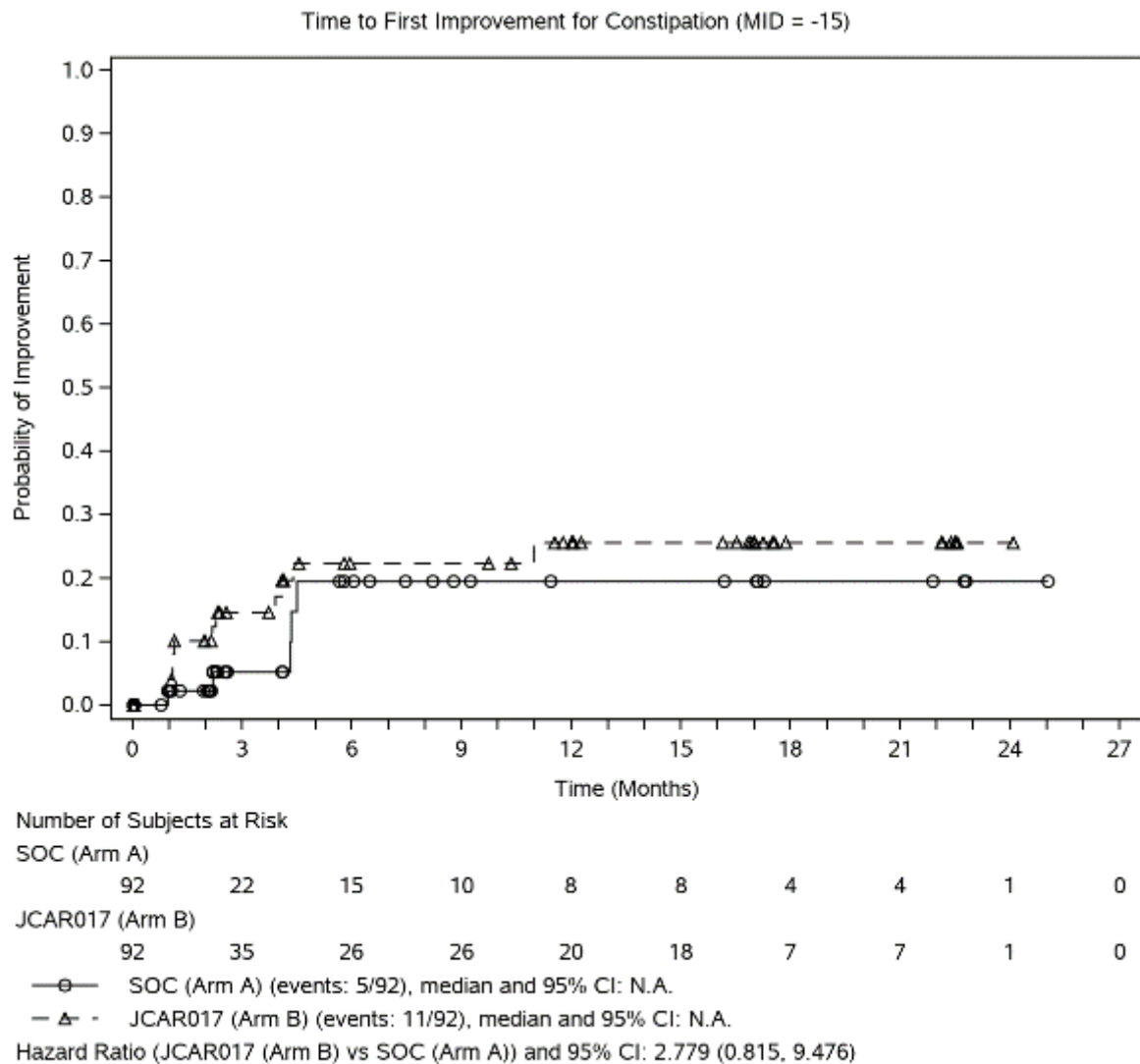


Abbildung 4-21: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung – Verstopfung mit MID = -15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

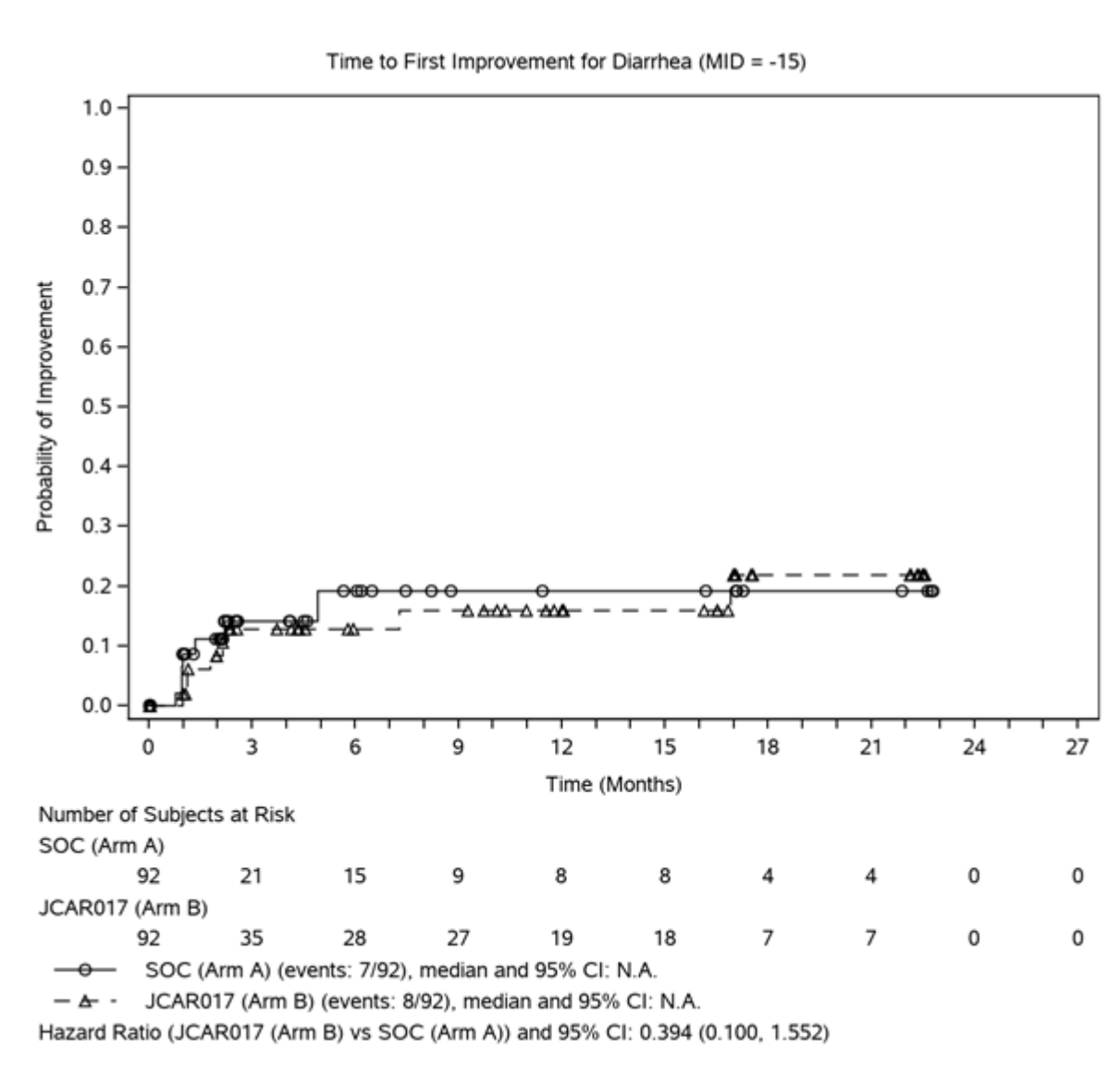


Abbildung 4-22: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung
 Durchfall – mit MID = -15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

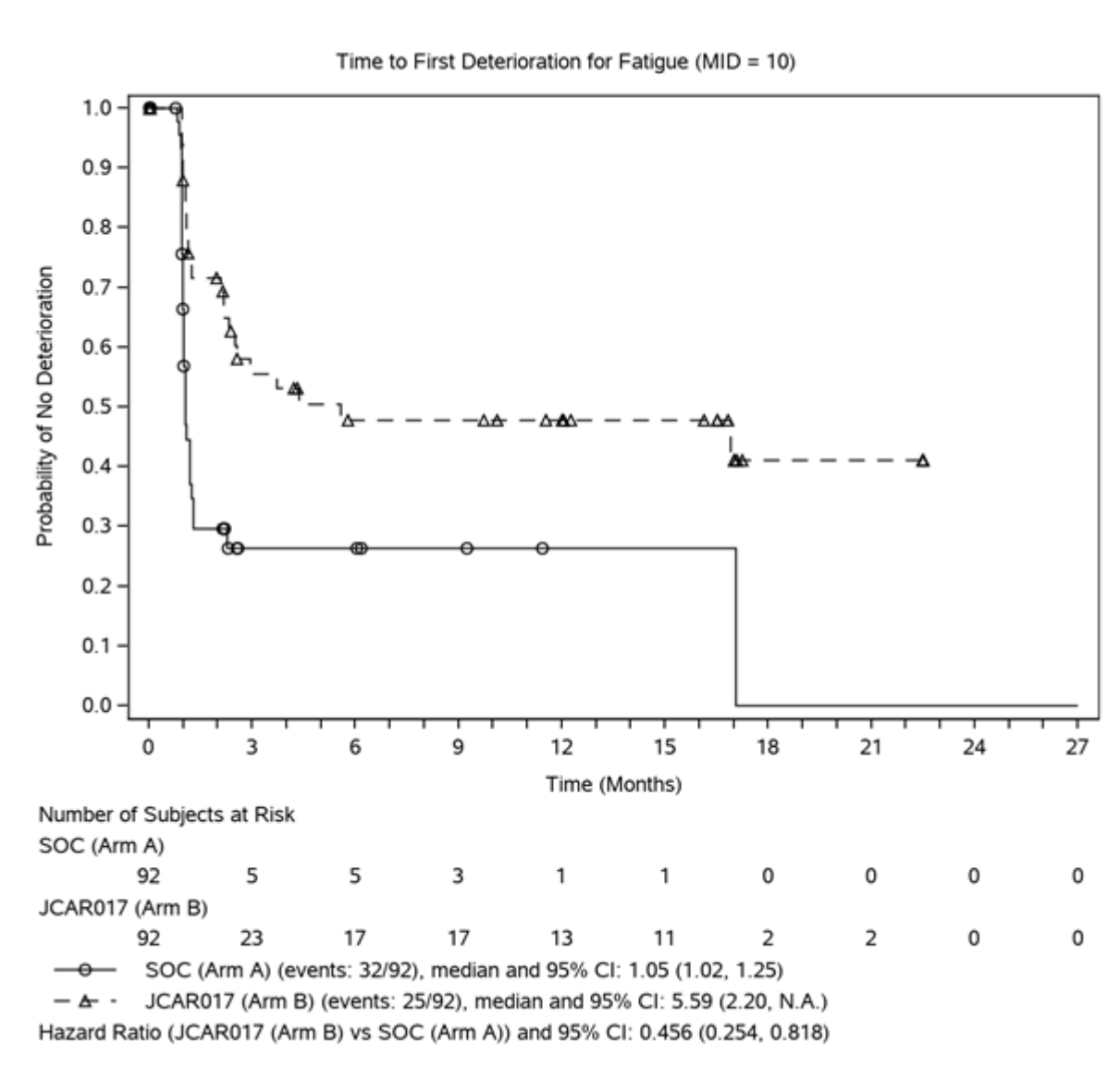


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Fatigue mit MID = 10 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

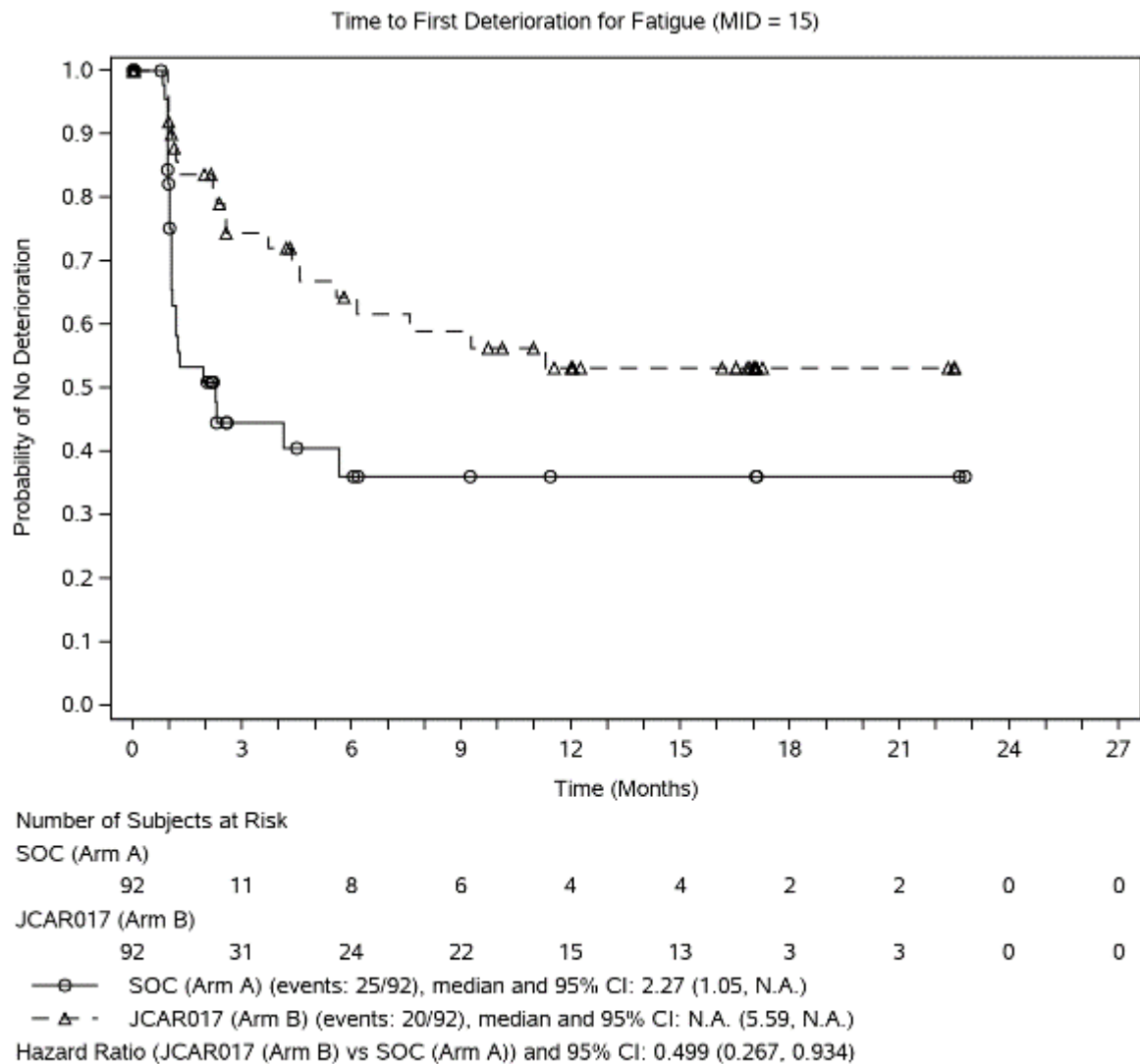


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Fatigue mit MID = 15 (ITT-Population)
 Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

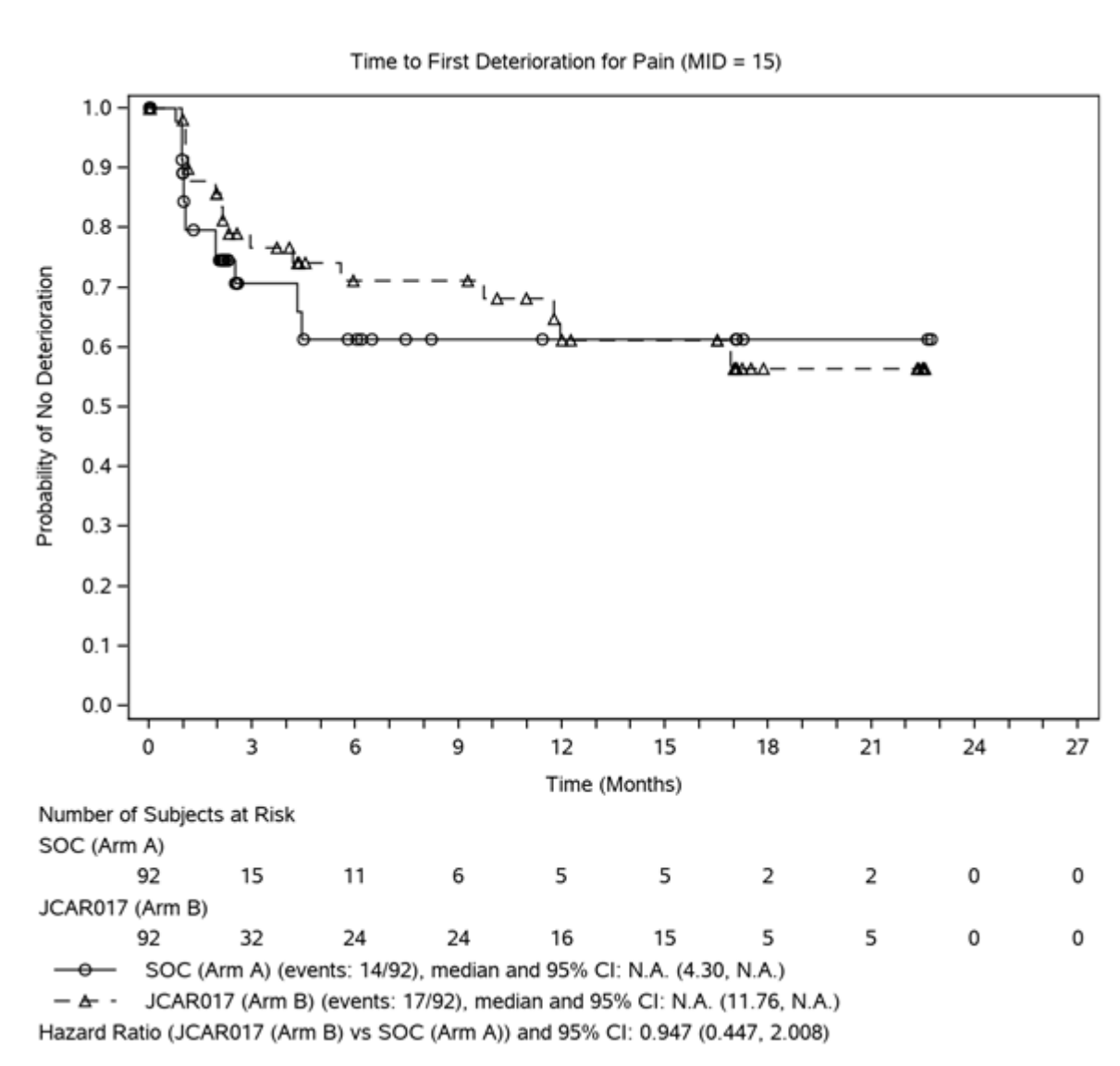


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Schmerzen mit MID = 15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

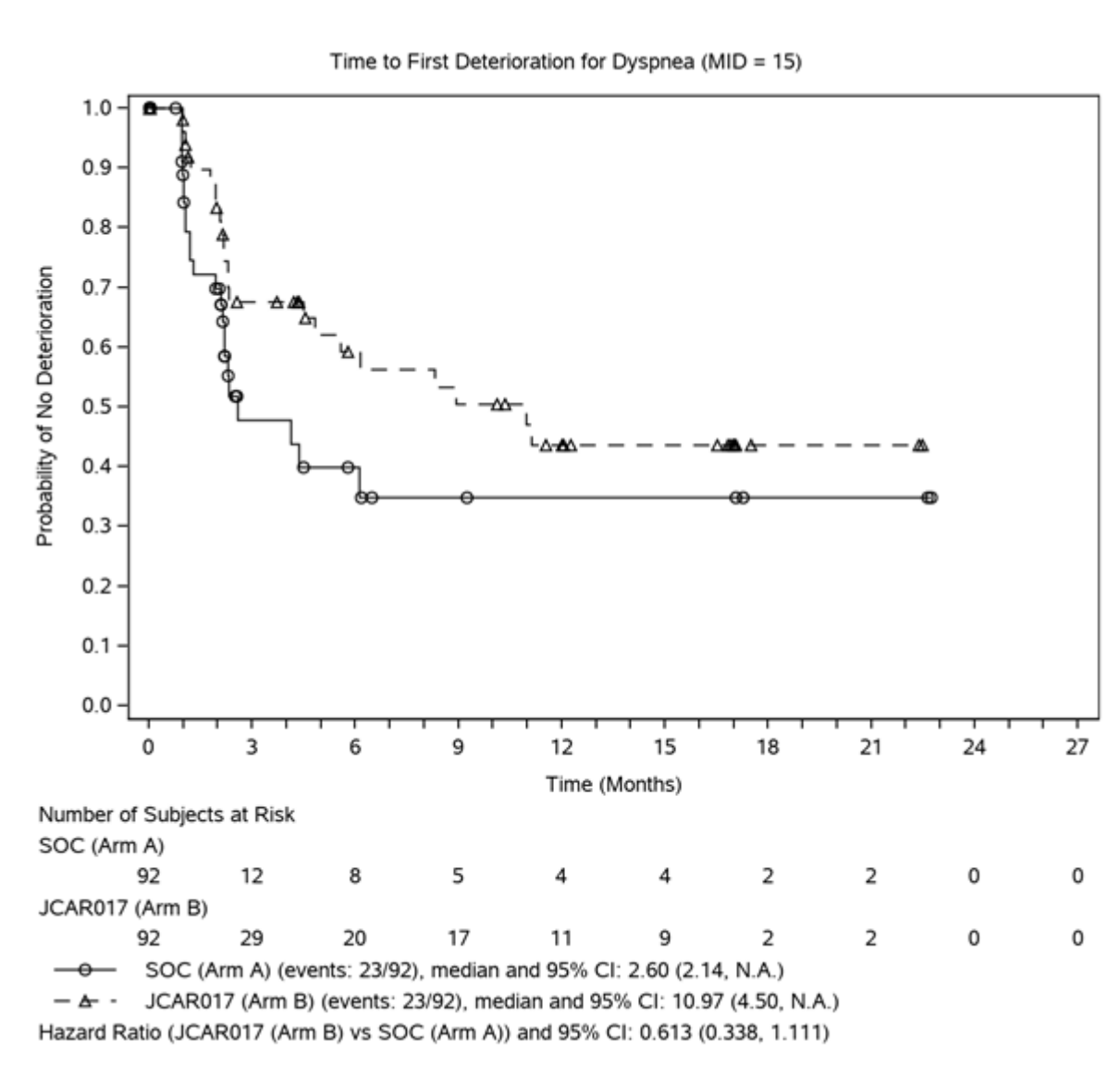


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Dyspnoe mit MID = 15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

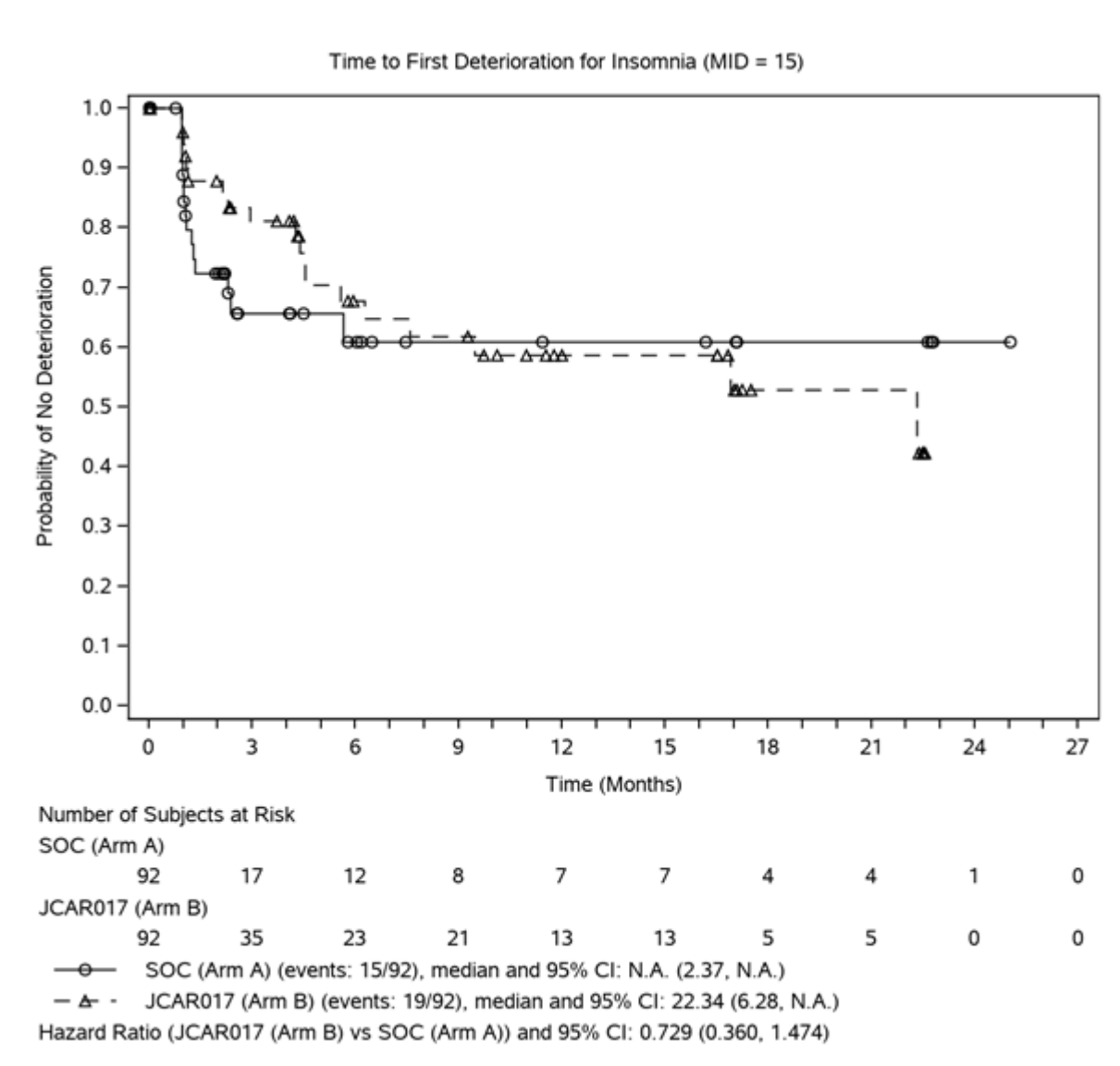


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Schlaflosigkeit mit MID = 15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

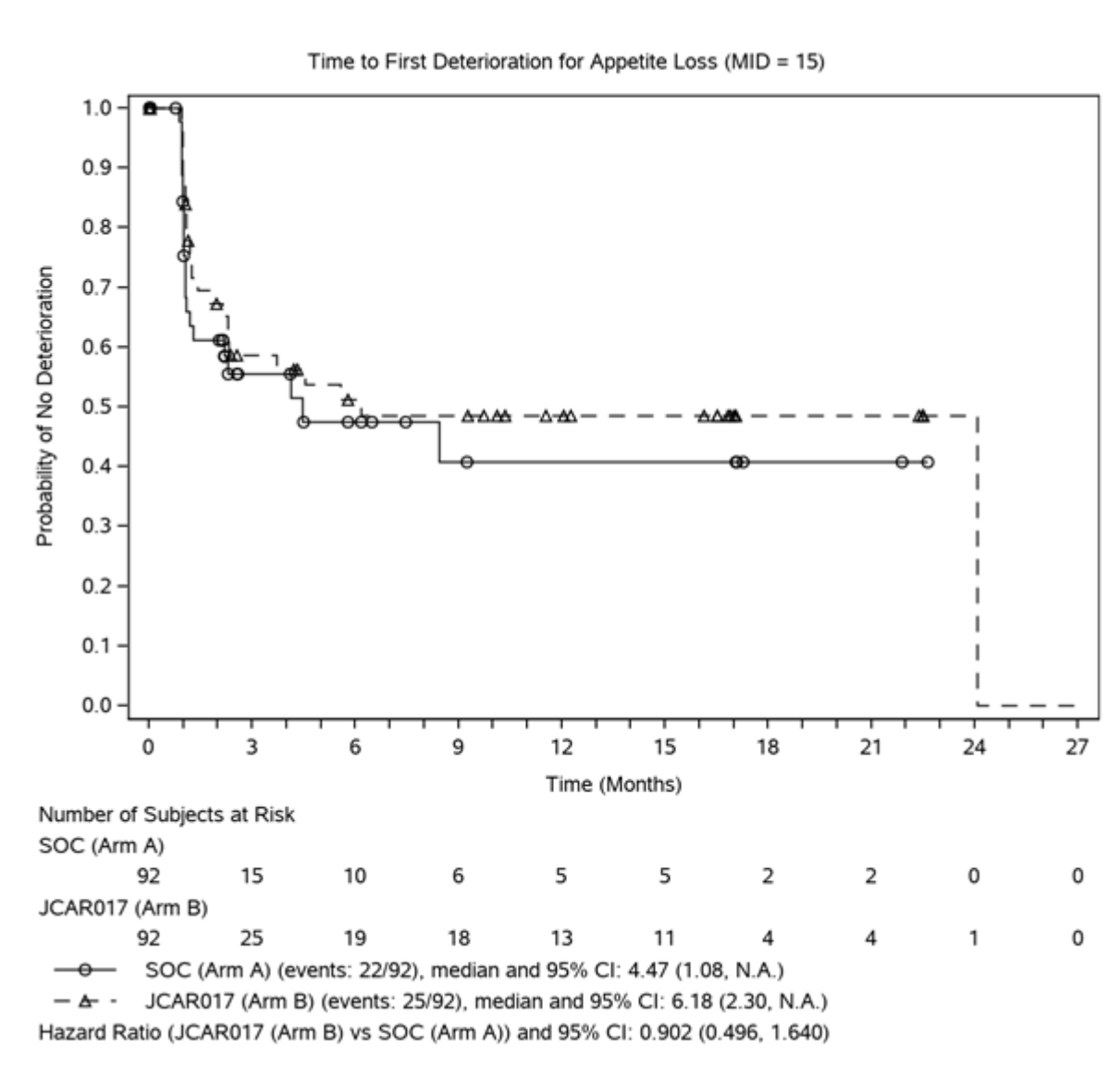


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Appetitverlust mit MID = 15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

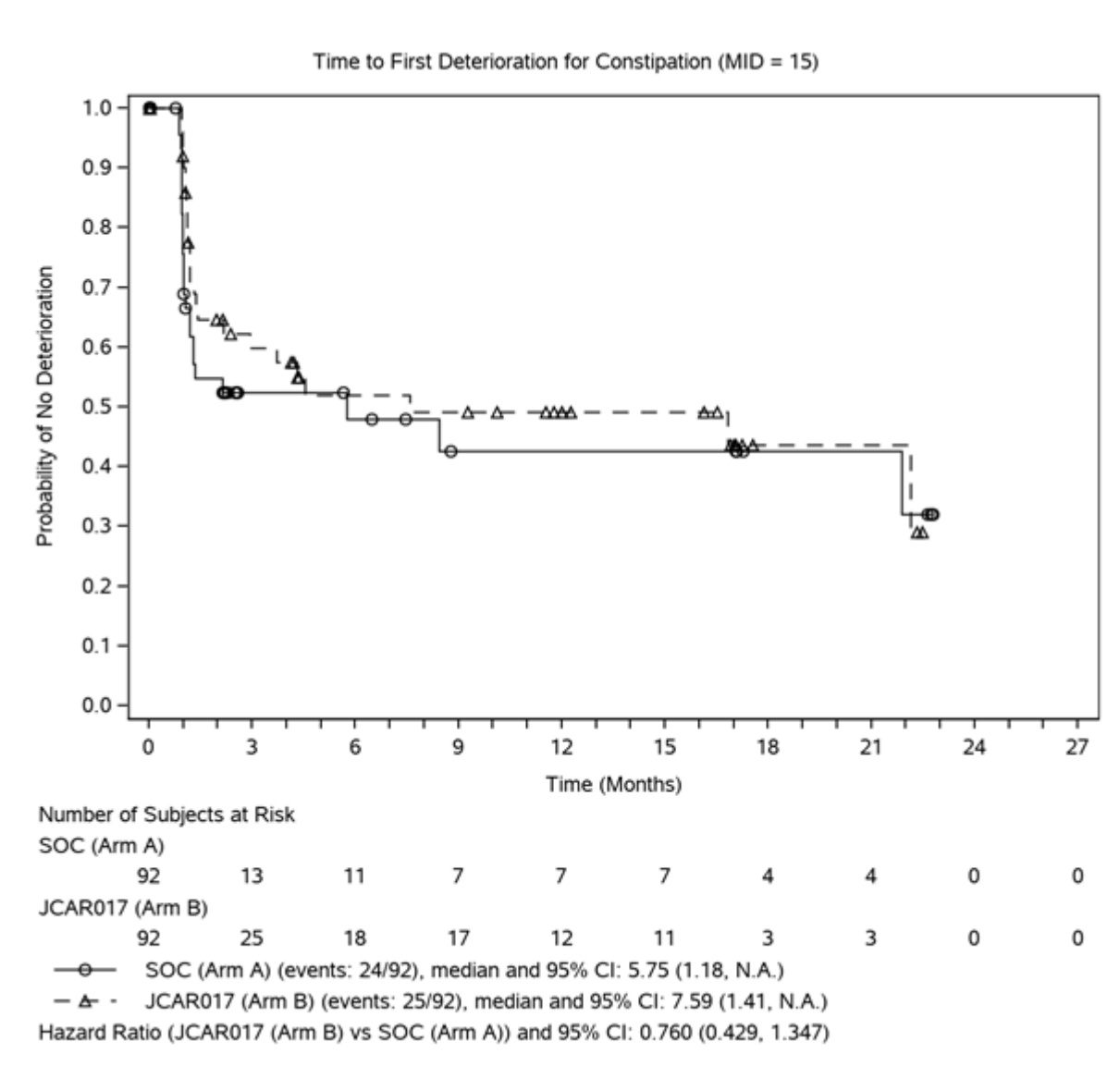


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Verstopfung mit MID = 15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

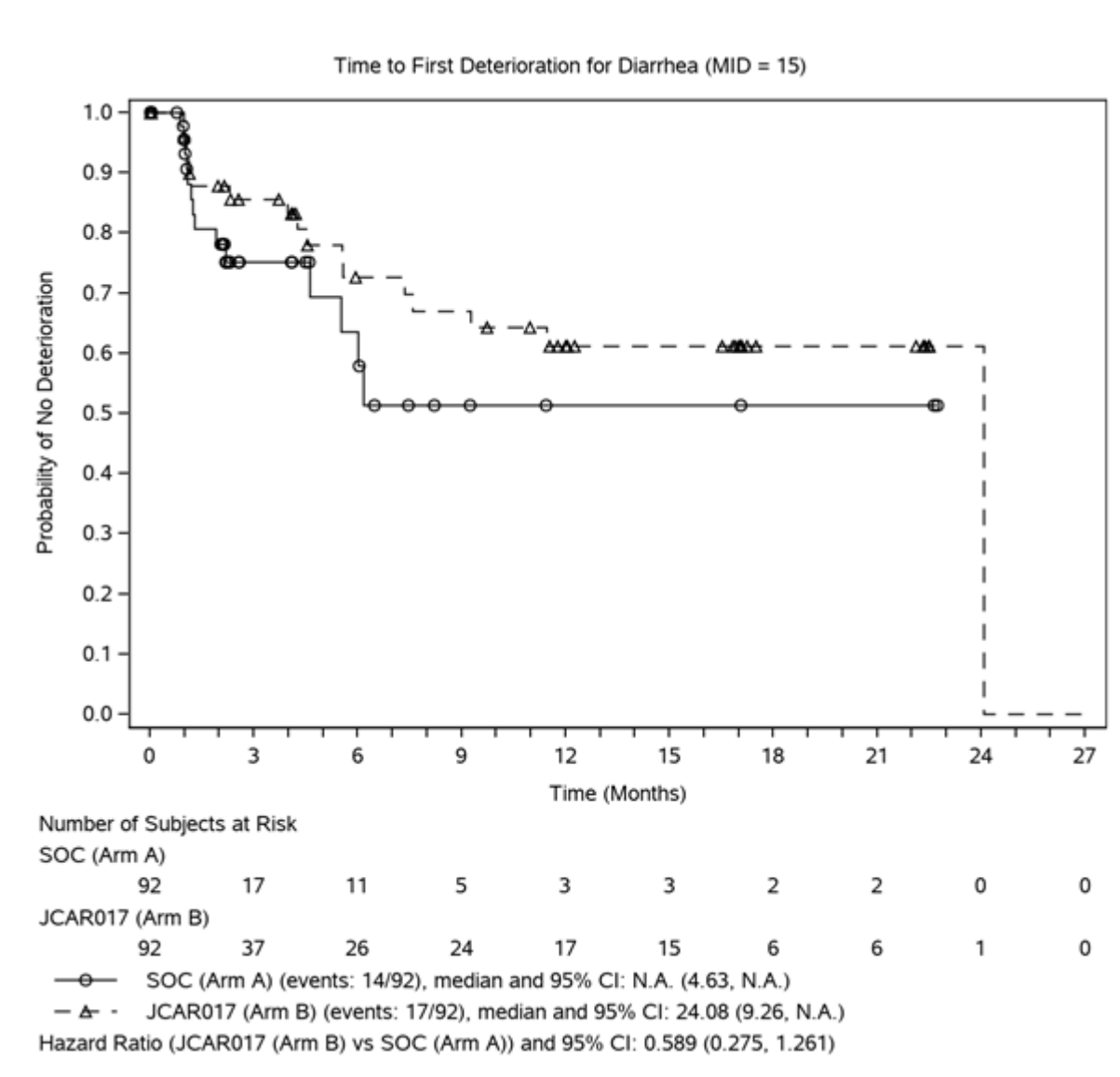


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Durchfall mit MID = 15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

Die MMRM-Analyse ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Skalen und Items des EORTC QLQ-C30 zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-55).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 – MMRM-Analyse

| TRANSFORM | | | |
|----------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------|
| | | SoC | Liso-Cel |
| | N | 46 | 50 |
| Symptomskalen | | | |
| Fatigue | Baseline-Mittelwert (SD) | 25,6 (20,3) | 34,0 (24,1) |
| | LS-Means [95-%-KI] ¹ | -0,99 [-7,30; 5,33] | -4,39 [-9,91; 1,13] |

| TRANSFORM | | | |
|------------------------|---|--------------------------------|-----------------------|
| | | SoC | Liso-Cel |
| | N | 46 | 50 |
| Symptomskalen | | | |
| | Mittelwertsdifferenz ¹ [95%-KI] p-Wert | -3,40 [-11,22; 4,41] 0,3885 | |
| | SMD als Hedges'g [95%-KI] | -0,17 [-0,57, 0,23] | |
| Schmerzen | Baseline-Mittelwert (SD) | 23,9 (26,9) | 29,0 (29,7) |
| | LS-Means [95%-KI] ¹ | -12,86 [-18,79; -6,94] | -9,60 [-14,69; -4,52] |
| | Mittelwertsdifferenz ¹ [95%-KI] p-Wert | 3,26 [-4,03; 10,54] 0,3755 | |
| | SMD als Hedges'g [95%-KI] | 0,18 [-0,22, 0,58] | |
| Dyspnoe | Baseline-Mittelwert (SD) | 11,6 (22,5) | 11,3 (18,6) |
| | LS-Means [95%-KI] ¹ | 7,58 [0,98; 14,17] | 3,01 [-2,76; 8,77] |
| | Mittelwertsdifferenz ¹ [95%-KI] p-Wert | -4,57 [-12,54; 3,41] 0,2568 | |
| | SMD als Hedges'g [95%-KI] | -0,23 [-0,63; 0,17] | |
| Schlaflosigkeit | Baseline-Mittelwert (SD) | 26,1 (28,0) | 24,7 (29,2) |
| | LS-Means [95%-KI] ¹ | -6,13 [-13,18; 0,91] | -4,28 [-10,36; 1,81] |
| | Mittelwertsdifferenz ¹ [95%-KI] p-Wert | 1,86 [-6,73; 10,45] 0,6667 | |
| | SMD als Hedges'g [95%-KI] | 0,09 [-0,31, 0,49] | |
| Appetitverlust | Baseline-Mittelwert (SD) | 12,3 (23,7) | 19,3 (25,3) |
| | LS-Means [95%-KI] ¹ | -4,02 [-10,35; 2,31] | -6,83 [-12,45; -1,21] |
| | Mittelwertsdifferenz ¹ [95%-KI] p-Wert | -2,81 [-10,57; 4,94] 0,4714 | |
| | SMD als Hedges'g [95%-KI] | -0,14 [-0,54; 0,26] | |
| Verstopfung | Baseline-Mittelwert (SD) | 8,0 (17,5) | 9,3 (17,9) |
| | LS-Means [95%-KI] ¹ | 3,90 [0,4; 7,41] | 2,12 [-0,93; 5,16] |
| | Mittelwertsdifferenz ¹ [95%-KI] p-Wert | -1,78 [-6,11; 2,55] 0,4119 | |

| TRANSFORM | | | |
|--|---|-------------------------------|---------------------|
| | | SoC | Liso-Cel |
| | N | 46 | 50 |
| Symptomskalen | | | |
| | SMD als Hedges'g [95%-KI] | -0,16 [-0,56; 0,24] | |
| Durchfall | Baseline-Mittelwert (SD) | 7,2 (19,8) | 9,3 (23,4) |
| | LS-Means [95%-KI] ¹ | -1,00 [-6,99; 4,98] | -2,27 [-7,28; 2,74] |
| | Mittelwertsdifferenz ¹ [95%-KI] p-Wert | -1,27 [-8,53; 5,99] 0,7279 | |
| | SMD als Hedges'g [95%-KI] | -0,07 [-0,47; 0,33] | |
| <p>Datenschnitt: 13.05.2022; HRQoL-Population</p> <p>N = Anzahl der Patient:innen mit einem Baseline-Wert und ≥ 1 post-Baseline-Werten</p> <p>¹ Basierend auf einem MMRM, mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängige Variable, Behandlung, Studienvisite, Stratifizierungsfaktoren und eine Behandlung*Studienvisite-Interaktion als feste Effekte, Baseline-Wert als Kovariate und Studienvisite als Repeated Measure; wenn möglich wurden die Modelle mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Wenn ein Modell nicht konvergierte wurde eine Compound Symmetry Kovarianzmatrix verwendet; alle Zeitpunkte mit 10 oder mehr Patient:innen in jeder Behandlungsgruppe wurden in die Analyse einbezogen. Eine positive Mittelwertsdifferenz favorisiert Liso-Cel, eine negative favorisiert SoC.</p> <p>Abkürzungen: HRQoL: Health-related Quality of Life; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; LS-Means: Least Squares Means; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MMRM: Mixed Model Repeated Measures, SD: Standardabweichung; SDM: standardisierte Mittelwertsdifferenz; SoC: Therapiestandard (Standard of Care)</p> | | | |

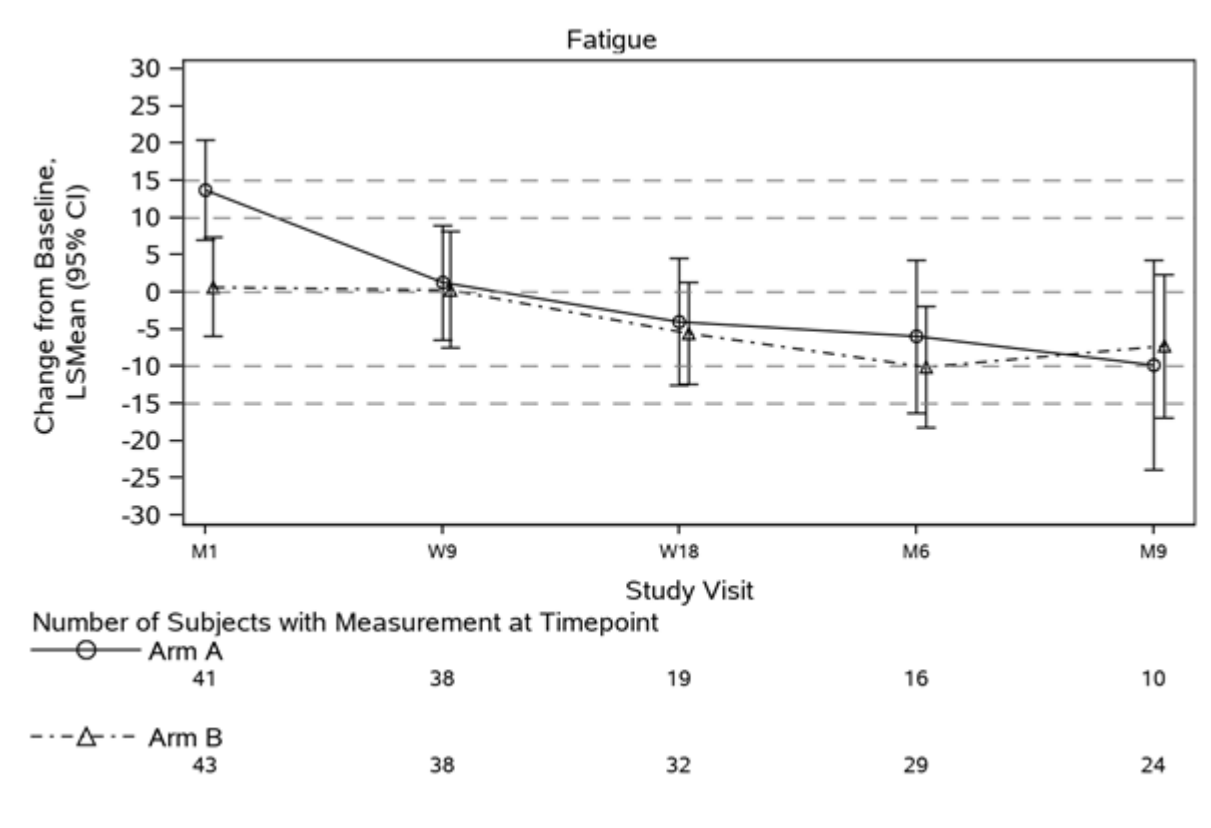


Abbildung 4-31: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (HRQoL-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022

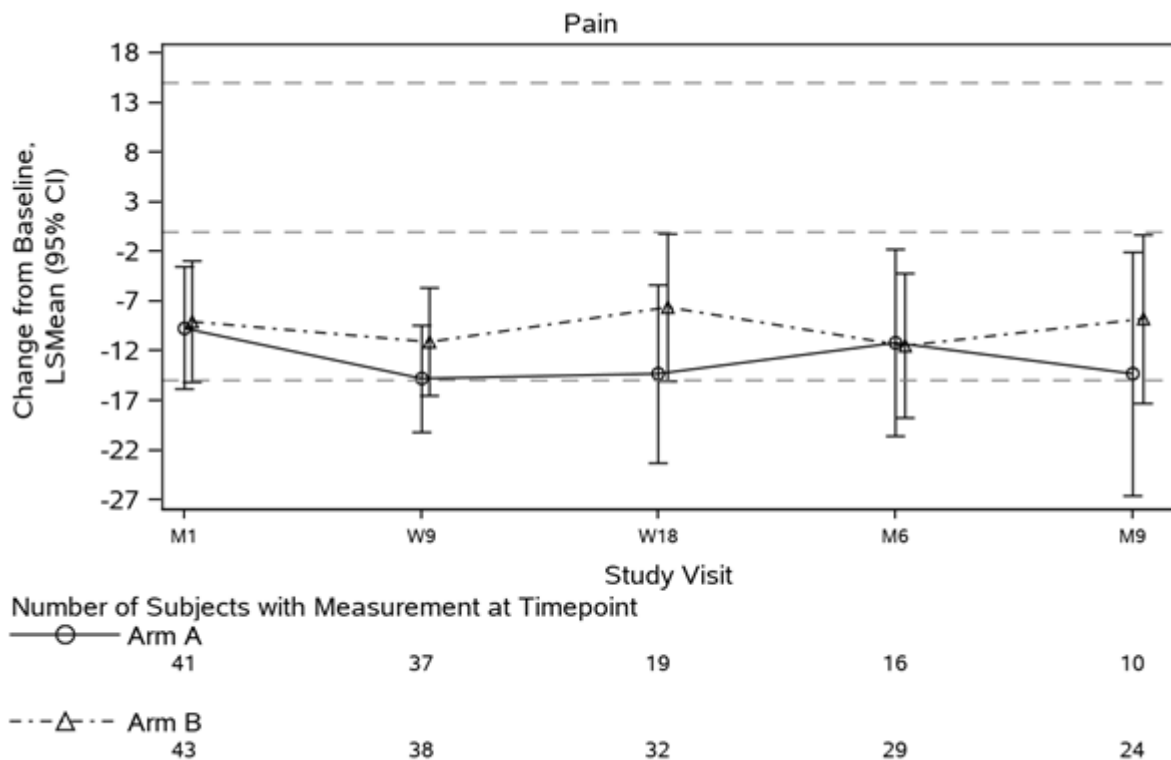


Abbildung 4-32: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen (HRQoL-Population)
 Datenschnitt: 13.05.2022

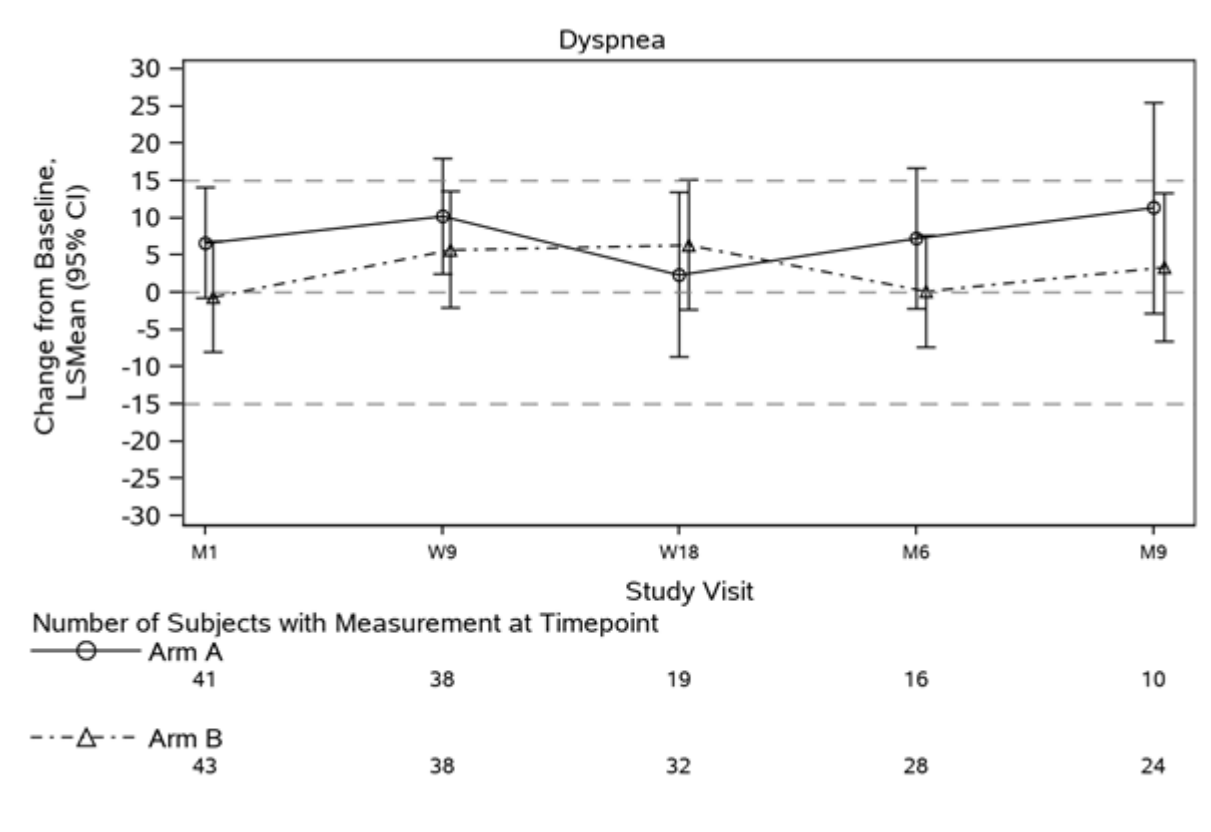


Abbildung 4-33: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (HRQoL-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022

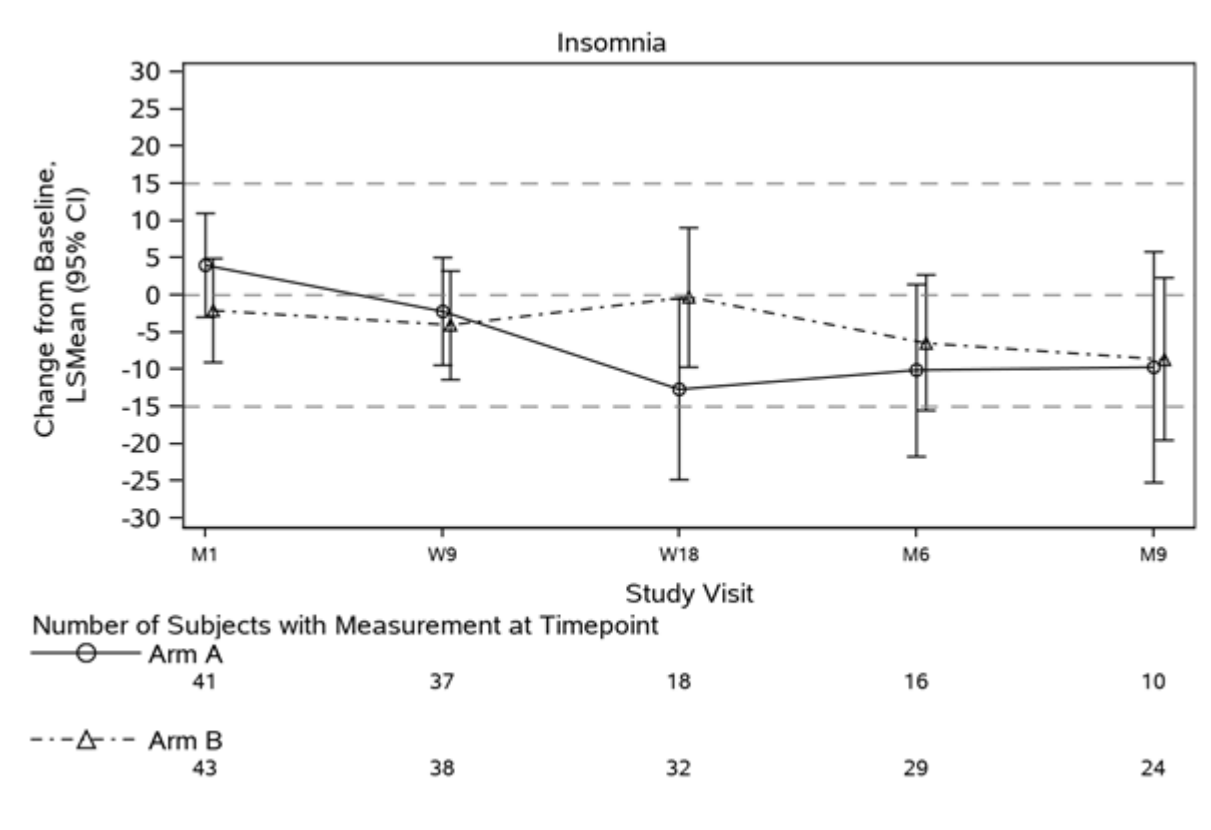


Abbildung 4-34: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (HRQoL-Population)
 Datenschnitt: 13.05.2022

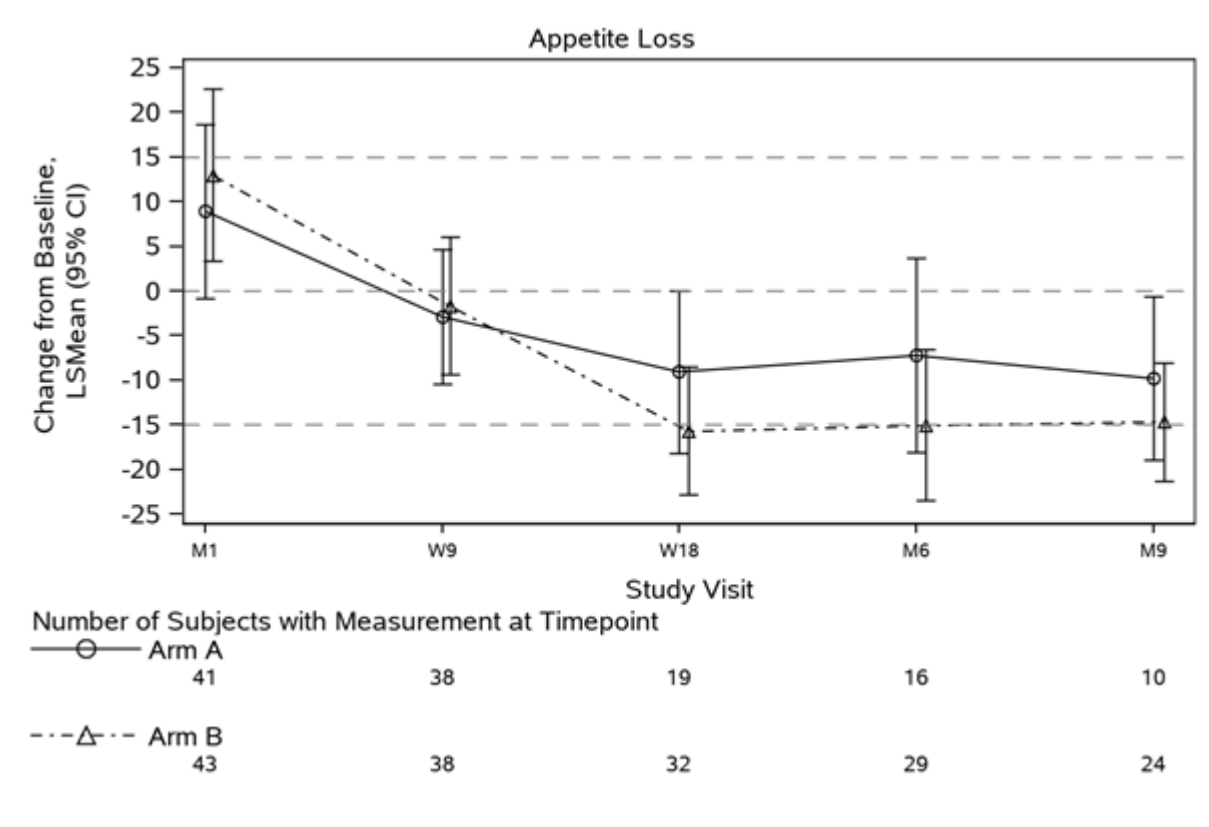


Abbildung 4-35: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (HRQoL-Population)
 Datenschnitt: 13.05.2022

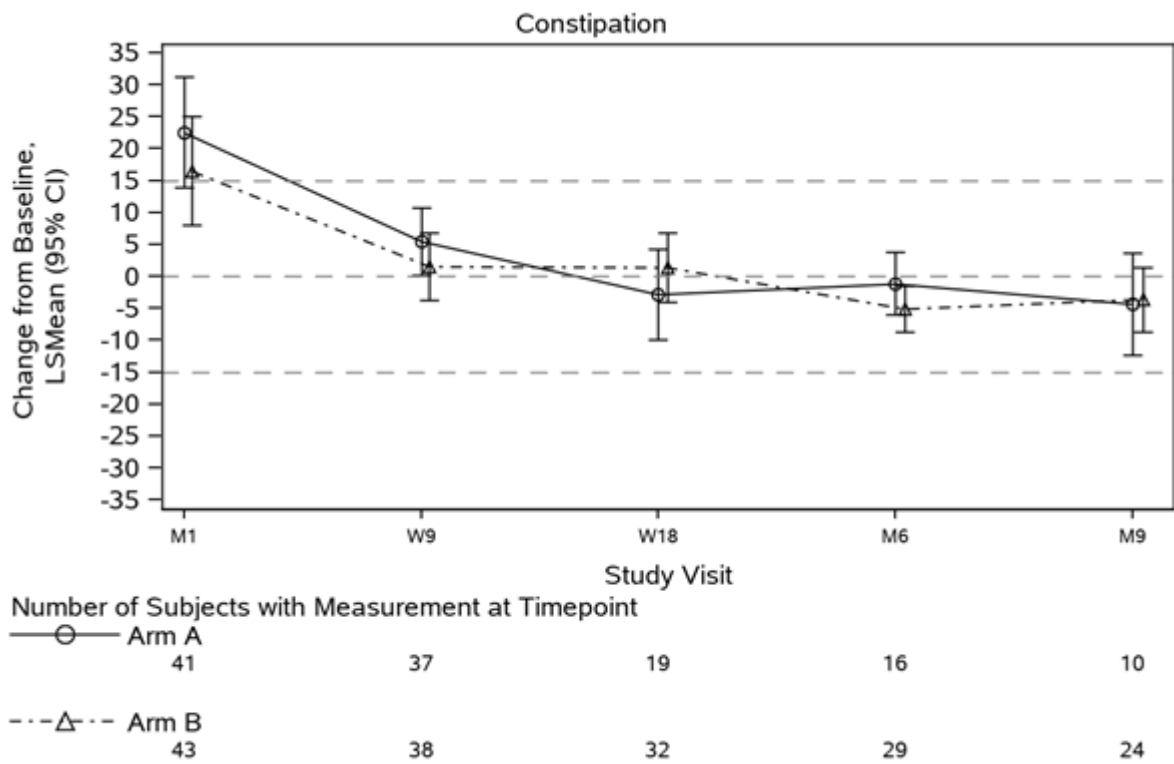


Abbildung 4-36: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Verstopfung (HRQoL-Population)
 Datenschnitt: 13.05.2022

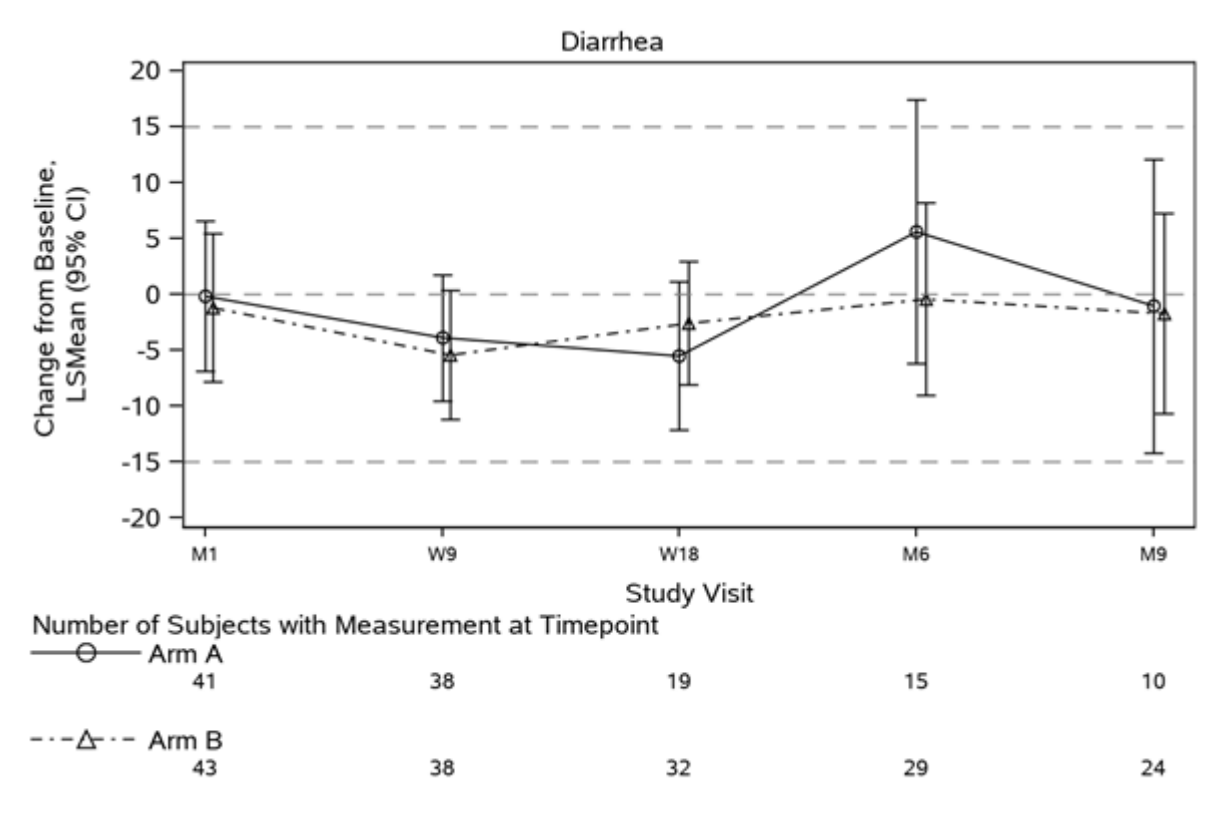


Abbildung 4-37: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Durchfall (HRQoL-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022

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.

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie TRANSFORM nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 – TRANSFORM

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| TRANSFORM | <p>Der Fragebogen wurde am Tag der Randomisierung (Baseline), während der Behandlungsphase an Tag 29 (nach einem Monat) und an Tag 64 (Woche 9) sowie in Woche 18 und innerhalb des Follow-Up nach 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten erhoben.</p> <p>Folgende Schwellenwerte für eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung sind für den EORTC QLQ-C30, je Skala, definiert und werden im vorliegenden Dossier betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Globale Skala zur Gesundheit und Lebensqualität: 5 Punkte und 15 Punkte <p>Funktionsskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Physische Funktion: 5 Punkte und 15 Punkte ○ Kognitive Funktion: 15 Punkte ○ Rollenfunktion: 15 Punkte ○ Emotionale Funktion: 15 Punkte ○ Soziale Funktion: 15 Punkte <p>Die Auswertung erfolgt im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse. Analysiert wird die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung. Patient:innen mit fehlendem Baseline- und/oder keinem post-Baseline-Wert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patient:innen ohne Verbesserung bzw. Verschlechterung werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung der Antworten der relevanten Skala zensiert. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der ITT-Population.</p> <p>Die ergänzende Analyse der Veränderung über die Zeit erfolgt mittels MMRM auf Grundlage der HRQoL-Population.</p> |
| Abkürzungen: ITT: intention-to-treat; MMRM: Mixed Model Repeated Measures | |

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| TRANSFORM | niedrig | nein | nein | ja | nein | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der subjektiven Komponente bei der Erhebung eines patientenberichteten Endpunktes kann aufgrund des offenen Studiendesigns eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Eine Vielzahl der Patient:innen konnten zudem die Fragebögen aufgrund von COVID-19-Restriktionen nicht ausfüllen, die Möglichkeit einer Verzerrung wird dadurch als eher gering eingestuft. Aufgrund der Verletzung des ITT-Prinzips bei dieser Betrachtung, kann das Verzerrungspotenzial nicht genau eingestuft werden und wird daher als hoch anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)

| TRANSFORM | | |
|---|-----------|-----------|
| | SoC | Liso-Cel |
| N | 92 | 92 |
| EORTC QLQ-C30 | | |
| Rücklaufquoten [n (%)]^a | | |
| Patient:innen mit einem Baseline-Wert und ≥ 1 post-Baseline-Wert | 46 (50,0) | 50 (54,3) |
| Patient:innen ohne Baseline-Wert | 41 (44,6) | 41 (44,6) |
| Patient:innen ohne post-Baseline-Wert | 27 (29,3) | 10 (10,9) |
| Patient:innen ohne Baseline-Wert und ohne post-Baseline-Wert | 22 (23,9) | 9 (9,8) |
| Rücklaufquoten zum Erhebungszeitpunkt [n (%)]^a | | |

| TRANSFORM | | | | |
|--|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|
| | SoC | | Liso-Cel | |
| N | 92 | | 92 | |
| Population | ITT-Population | Erwarteter Rücklauf ^b | ITT-Population | Erwarteter Rücklauf ^b |
| Baseline | 51/92 (55,4) | 51/91 (56,0) | 51/92 (55,4) | 51/92 (55,4) |
| Tag 29 | 57/92 (62,0) | 57/88 (64,8) | 62/92 (67,4) | 62/90 (68,9) |
| Tag 64 | 49/92 (53,3) | 49/66 (74,2) | 56/92 (60,9) | 56/89 (62,9) |
| Tag 126 | 27/92 (29,3) | 27/41 (65,9) | 49/92 (53,3) | 49/85 (57,6) |
| Monat 6 | 20/92 (21,7) | 19/35 (54,3) | 41/92 (44,6) | 41/83 (49,4) |
| Monat 9 | 14/92 (15,2) | 14/28 (50,0) | 36/92 (39,1) | 36/80 (45,0) |
| Monat 12 | 12/92 (13,0) | 12/22 (54,5) | 44/92 (47,8) | 44/68 (64,7) |
| Monat 18 | 12/92 (13,0) | 12/19 (63,2) | 34/92 (37,0) | 33/59 (55,9) |
| Monat 24 | 7/92 (7,6) | 7/11 (63,6) | 17/92 (18,5) | 17/27 (63,0) |
| Monat 36 | 0/92 | 0/5 | 2/92 (2,2) | 2/8 (25,0) |
| Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population | | | | |
| a: Die Rücklaufquoten zum Erhebungszeitpunkt beziehen sich beispielhaft auf die Globale Skala zur Gesundheit und Lebensqualität | | | | |
| b: Die Rücklaufquoten beziehen sich auf Patient:innen, die noch am Leben und in der Studie sind. | | | | |
| n = Anzahl der Patient:innen, die einen Fragebogen ausgefüllt haben; n (%) = Anteil der Patient:innen mit ausgefülltem Fragebogen; N = Anzahl der Patient:innen gesamt | | | | |
| Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; SoC: Standard of Care | | | | |

Die Rücklaufquoten für die Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 sind aufgrund von COVID-19-Restriktionen innerhalb der Studie TRANSFORM mit um die 50 % eher gering (siehe Tabelle 4-58), sodass die Ergebnisse als verzerrt betrachtet werden.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) – Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung anhand relevanter MID

| TRANSFORM | | | | | | |
|----------------------------------|--|---|--|---|--------------------------|---------------------|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC | |
| N | 92 | | 92 | | | |
| Zeit bis zur ersten Verbesserung | | | | | | |
| Funktions-skalen | Patient:innen mit einer Verbesserung [n (%)] | Mediane Zeit bis zur Verbesserung ¹ [95%-KI] | Patient:innen mit einer Verbesserung [n (%)] | Mediane Zeit bis zur Verbesserung ¹ [95%-KI] | HR ² [95%-KI] | p-Wert ² |
| GH/QoL MID = 5 | 21 (22,8) | 6,47 [2,30; NA] | 33 (35,9) | 4,07 [2,33; 5,13] | 0,906 [0,503; 1,631] | 0,7414 |
| GH/QoL MID = 15 | 14 (15,2) | NA [4,60; NA] | 25 (27,2) | 8,34 [4,11; NA] | 0,902 [0,445; 1,827] | 0,7737 |

| TRANSFORM | | | | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|--|------------------------------|---------------------|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC | |
| N | 92 | | 92 | | | |
| Physische Funktion MID = 5 | 12 (13,0) | NA [2,66; NA] | 27 (29,3) | 6,18 [4,14; 22,14] | 0,964 [0,454; 2,044] | 0,9233 |
| Physische Funktion MID = 15 | 4 (4,3) | NA | 8 (8,7) | NA | 0,544 [0,116; 2,564] | 0,4417 |
| Kognitive Funktion MID = 15 | 7 (7,6) | NA [8,61; NA] | 21 (22,8) | NA [2,33; NA] | 1,697 [0,682; 4,224] | 0,2557 |
| Rollenfunktion MID = 15 | 17 (18,5) | 8,61 [2,56; NA] | 19 (20,7) | NA [4,07; NA] | 0,570 [0,276; 1,175] | 0,1276 |
| Emotionale Funktion MID = 15 | 18 (19,6) | 9,10 [2,56; NA] | 21 (22,8) | 6,87 [4,14; NA] | 0,662 [0,341; 1,285] | 0,2229 |
| Soziale Funktion MID = 15 | 27 (29,3) | 2,30 [1,35; 4,34] | 25 (27,2) | 5,13 [3,91; NA] | 0,430 [0,237; 0,782] | 0,0057 |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | | | | | | |
| Funktions- skalen | Patient:innen mit einer Verschlech- terung [n (%)] | Mediane Zeit bis zur Verschlech- terung ¹ [95-%-KI] | Patient:innen mit einer Verschlech- terung [n (%)] | Mediane Zeit bis zur Verschlech- terung ¹ [95-%-KI] | HR ² [95-%-KI] | p-Wert ² |
| GH/QoL MID = -5 | 29 (31,5) | 1,18 [1,05; 4,37] | 28 (30,4) | 3,94 [1,31; NA] | 0,549 [0,318; 0,950] | 0,0322 |
| GH/QoL MID = -15 | 23 (25,0) | 2,60 [1,08; NA] | 19 (20,7) | NA [7,59; NA] | 0,413 [0,216; 0,787] | 0,0073 |
| Physische Funktion MID = -5 | 32 (34,8) | 1,35 [1,05; 2,37] | 31 (33,7) | 2,96 [1,77; 5,59] | 0,727 [0,436; 1,210] | 0,2198 |
| Physische Funktion MID = -15 | 14 (15,2) | NA [4,47; NA] | 15 (16,3) | NA [7,59; NA] | 0,760 [0,360; 1,606] | 0,4718 |
| Kognitive Funktion MID = -15 | 21 (22,8) | 5,75 [1,35; NA] | 23 (25,0) | 11,30 [4,63; NA] | 0,774 [0,413; 1,452] | 0,4252 |
| Rollenfunktion MID = -15 | 23 (25,0) | 2,30 [1,18; NA] | 31 (33,7) | 2,56 [2,07; 11,30] | 0,962 [0,556; 1,664] | 0,8898 |
| Emotionale Funktion MID = -15 | 13 (14,1) | NA [6,11; NA] | 19 (20,7) | 16,92 [6,01; NA] | 1,141 [0,560; 2,328] | 0,7163 |

| TRANSFORM | | | | | | |
|---|-----------|------------------|-----------|----------------------|-------------------------|--------|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC | |
| N | 92 | | 92 | | | |
| Soziale Funktion MID = -15 | 16 (17,4) | NA [2,30; NA] | 33 (35,9) | 4,07 [1,41; 5,95] | 1,747 [0,951; 3,209] | 0,0724 |
| <p>Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population</p> <p>n = Verbesserung/Verschlechterung (Ereignis); n (%) = Anteil der Patient:innen mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen gesamt</p> <p>¹ Mediane Zeit für zur ersten Verbesserung/Verschlechterung in Monaten nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley</p> <p>² Cox-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3).</p> <p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (complete response); GH/QoL: globale Skala zur Gesundheit und Lebensqualität; HRQoL: Health-related Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MID: minimal important difference; NA: nicht erreicht (not available); PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response); sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)</p> | | | | | | |

Es zeigen sich für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für die soziale Funktion statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Liso-Cel. Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede auf der globalen Skala zur Gesundheit und Lebensqualität (MID = -5 und -15) zugunsten von Liso-Cel.

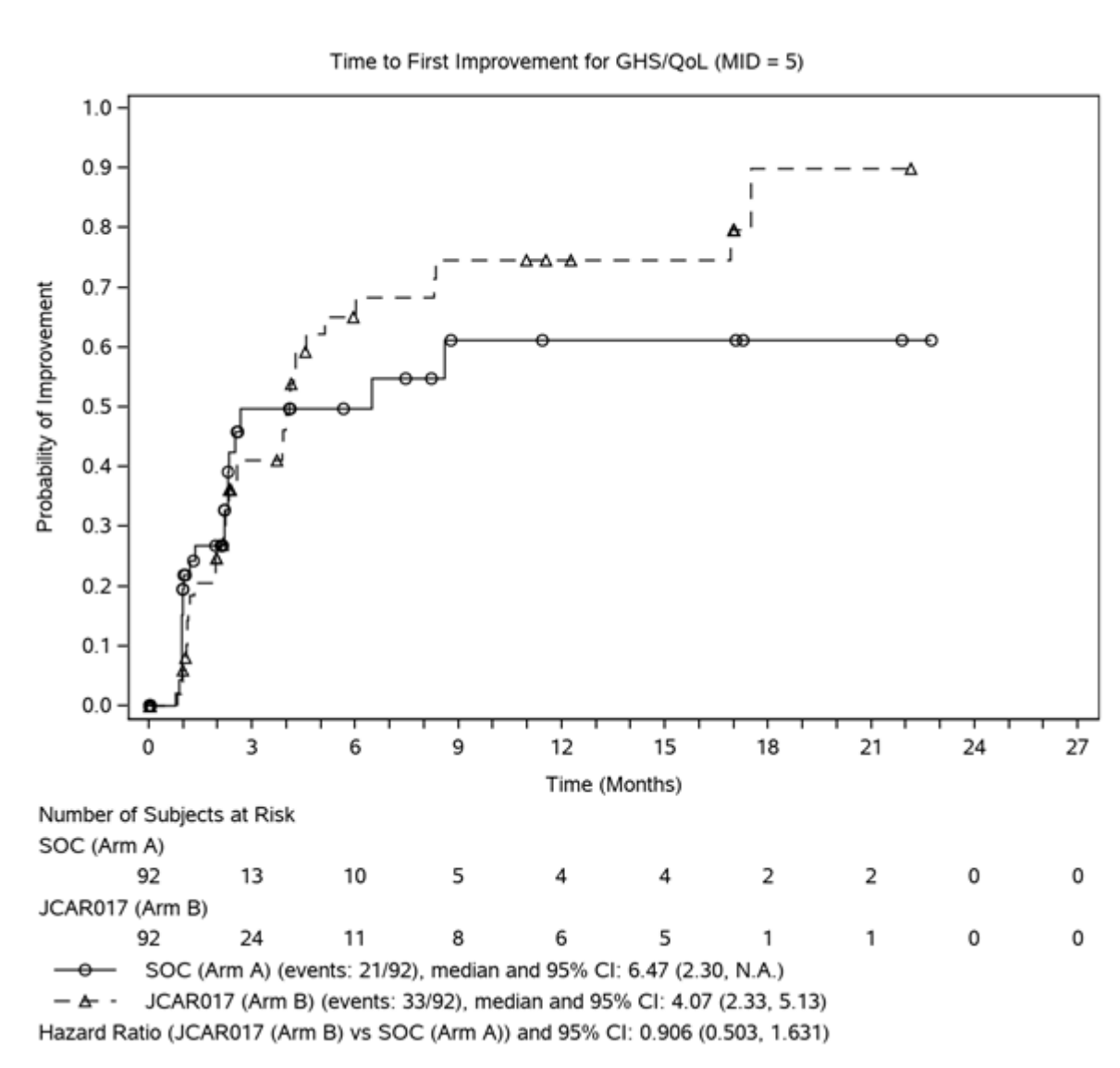


Abbildung 4-38: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung – Globale Skala zur Gesundheit und Lebensqualität mit MID = 5 (ITT-Population)
 Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

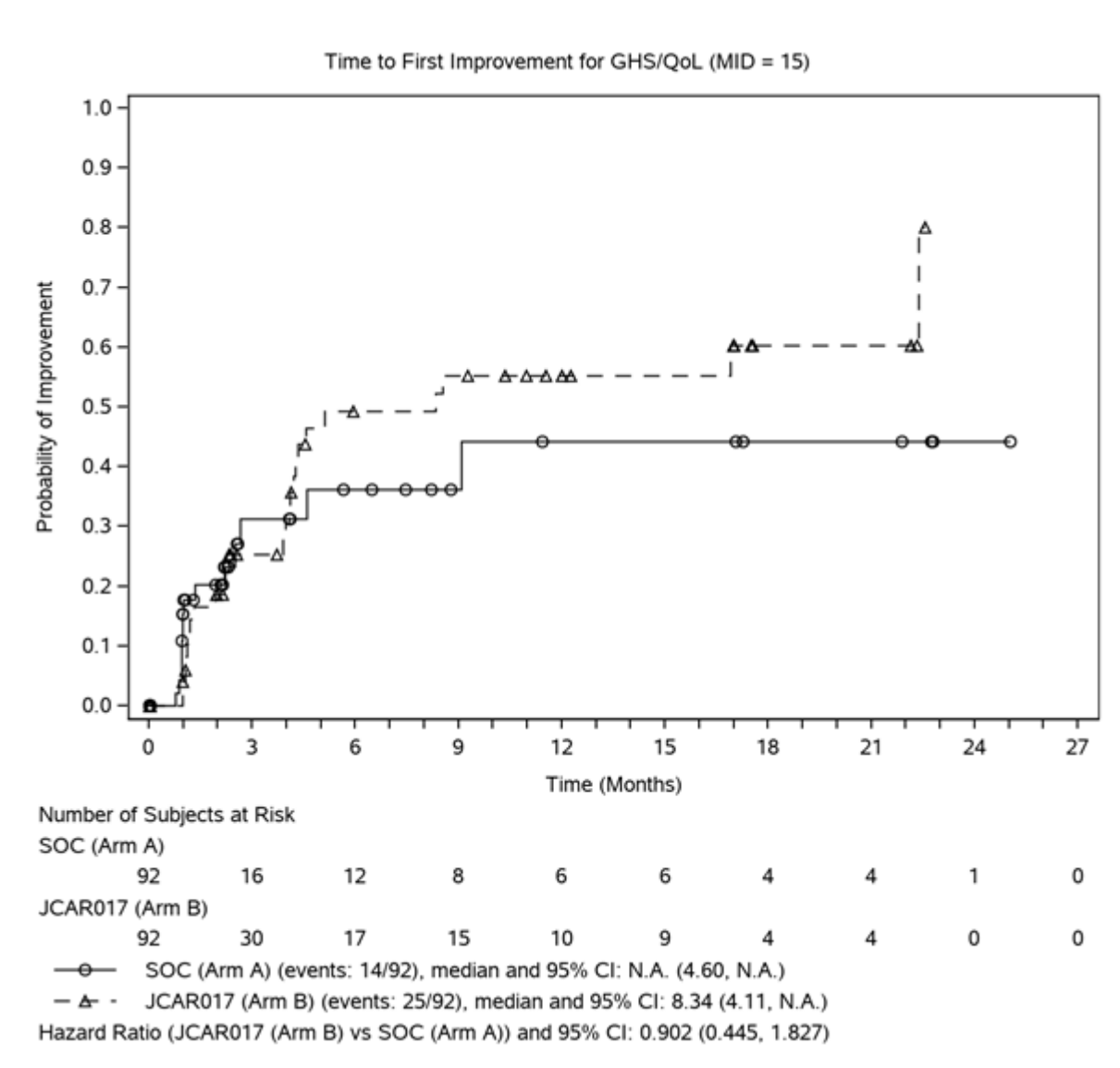


Abbildung 4-39: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung – Globale Skala zur Gesundheit und Lebensqualität mit MID = 15 (ITT-Population)
 Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

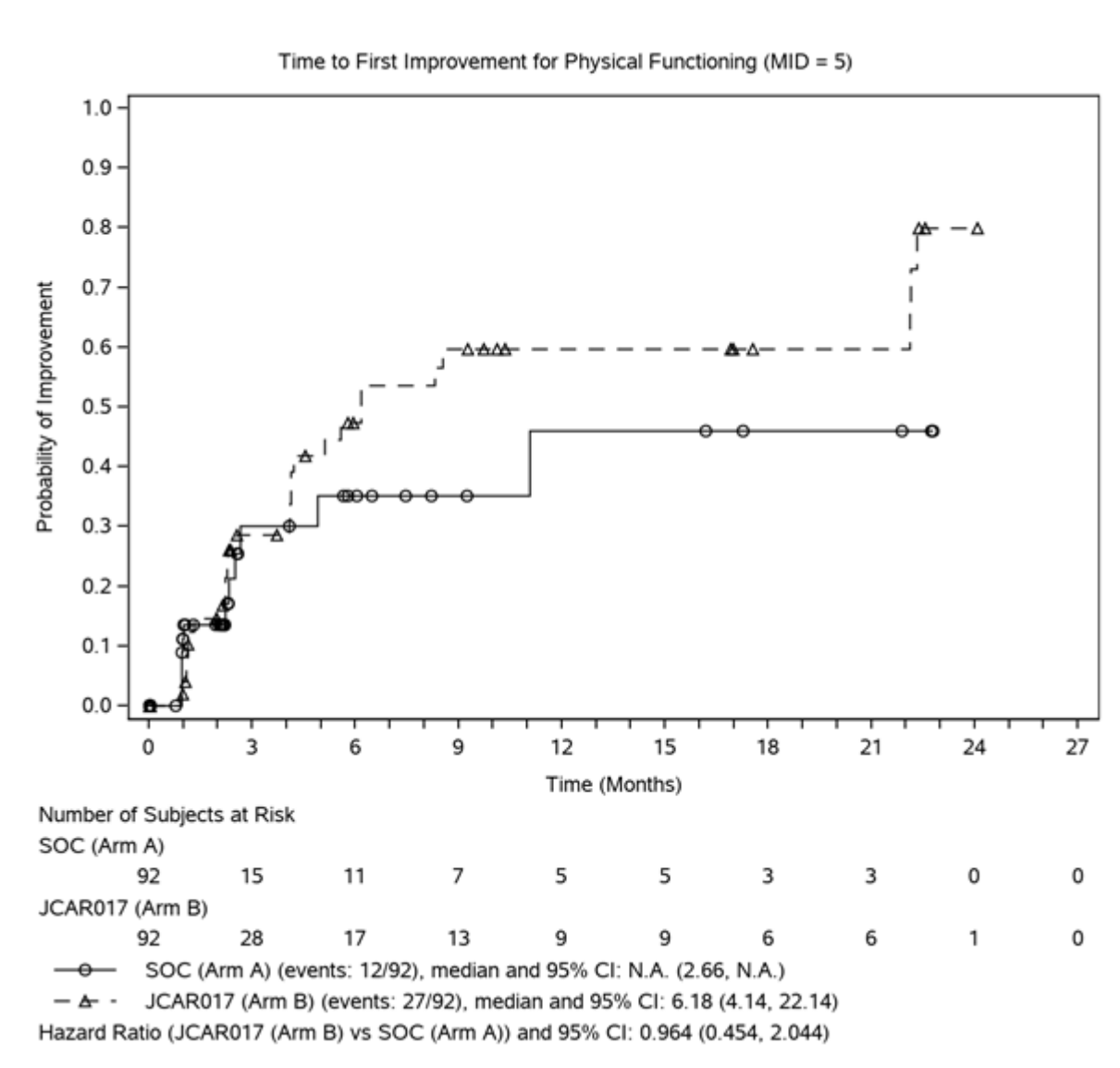


Abbildung 4-40: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung – Physische Funktion mit MID = 5 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

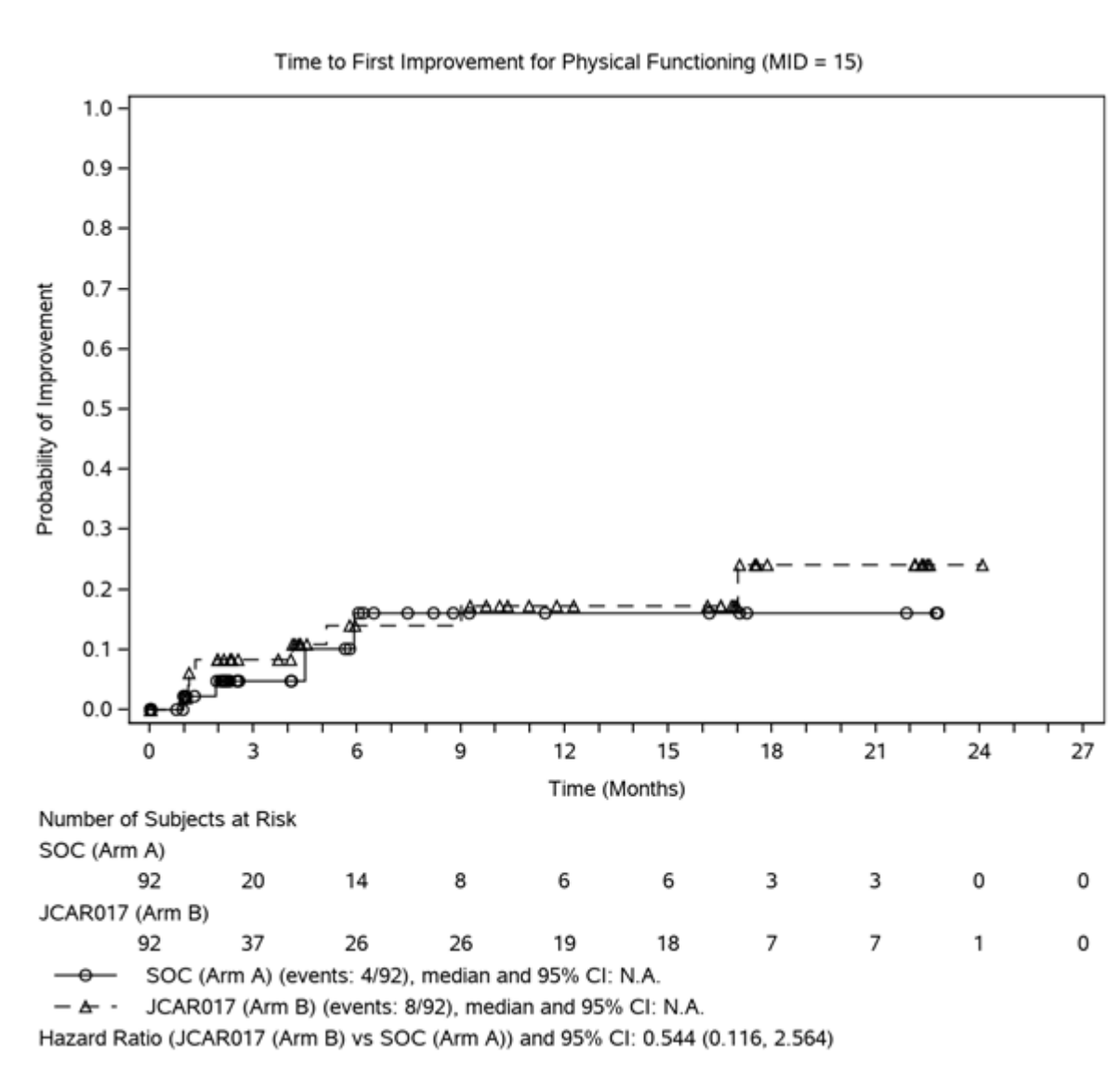


Abbildung 4-41: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung – Physische Funktion mit MID = 15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

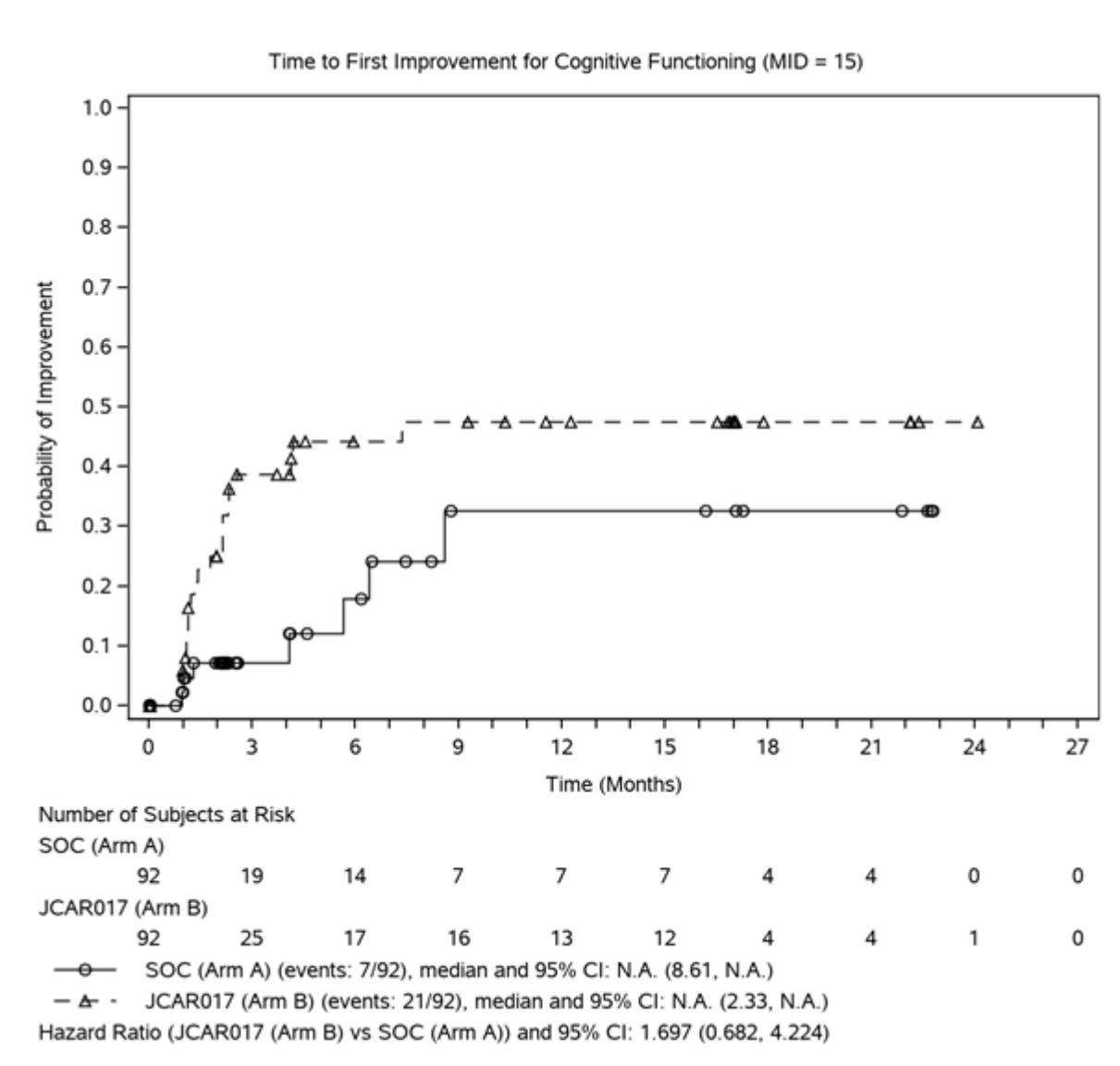


Abbildung 4-42: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung – Kognitive Funktion mit MID = 15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

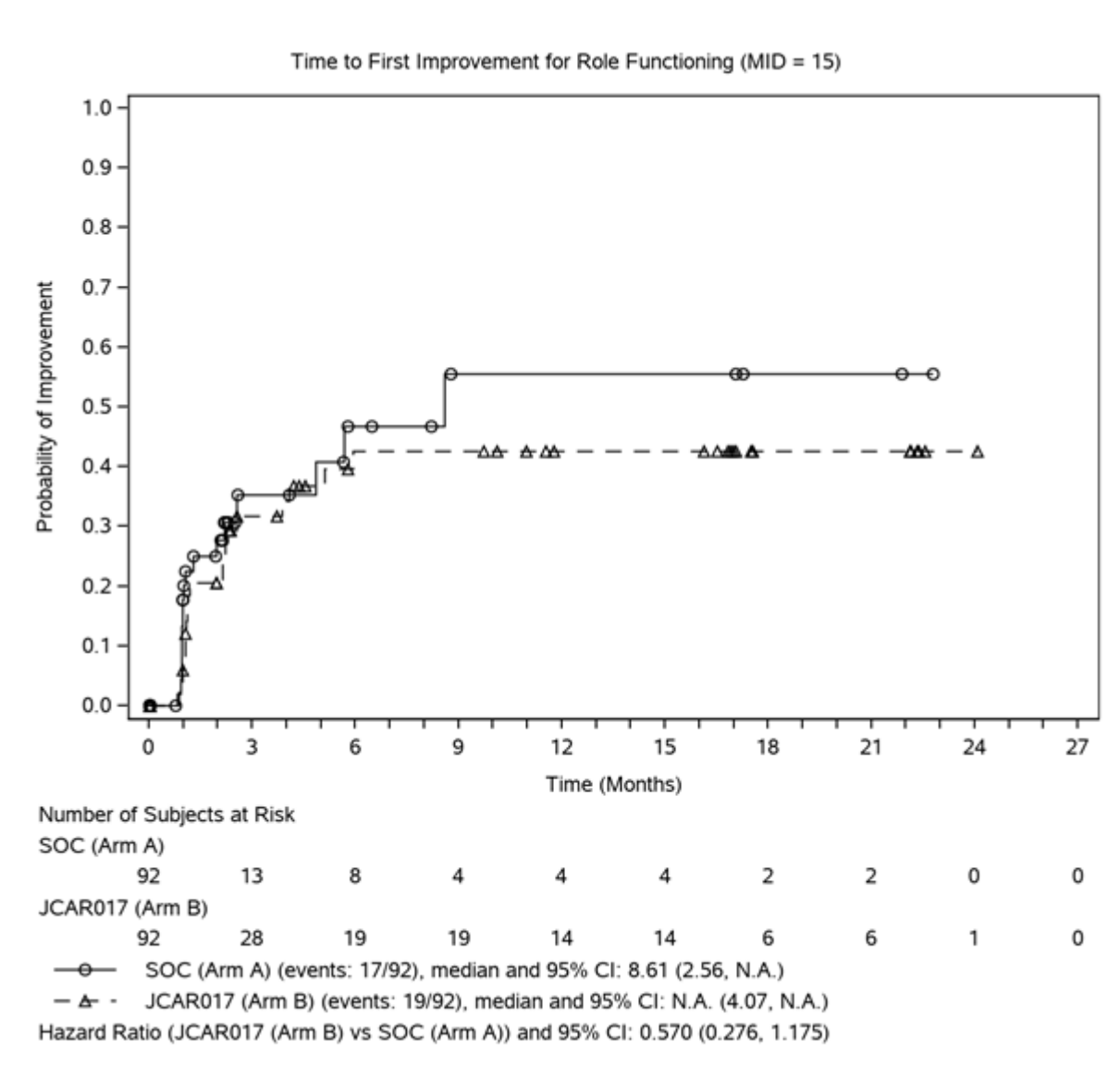


Abbildung 4-43: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung – Rollenfunktion mit MID = 15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

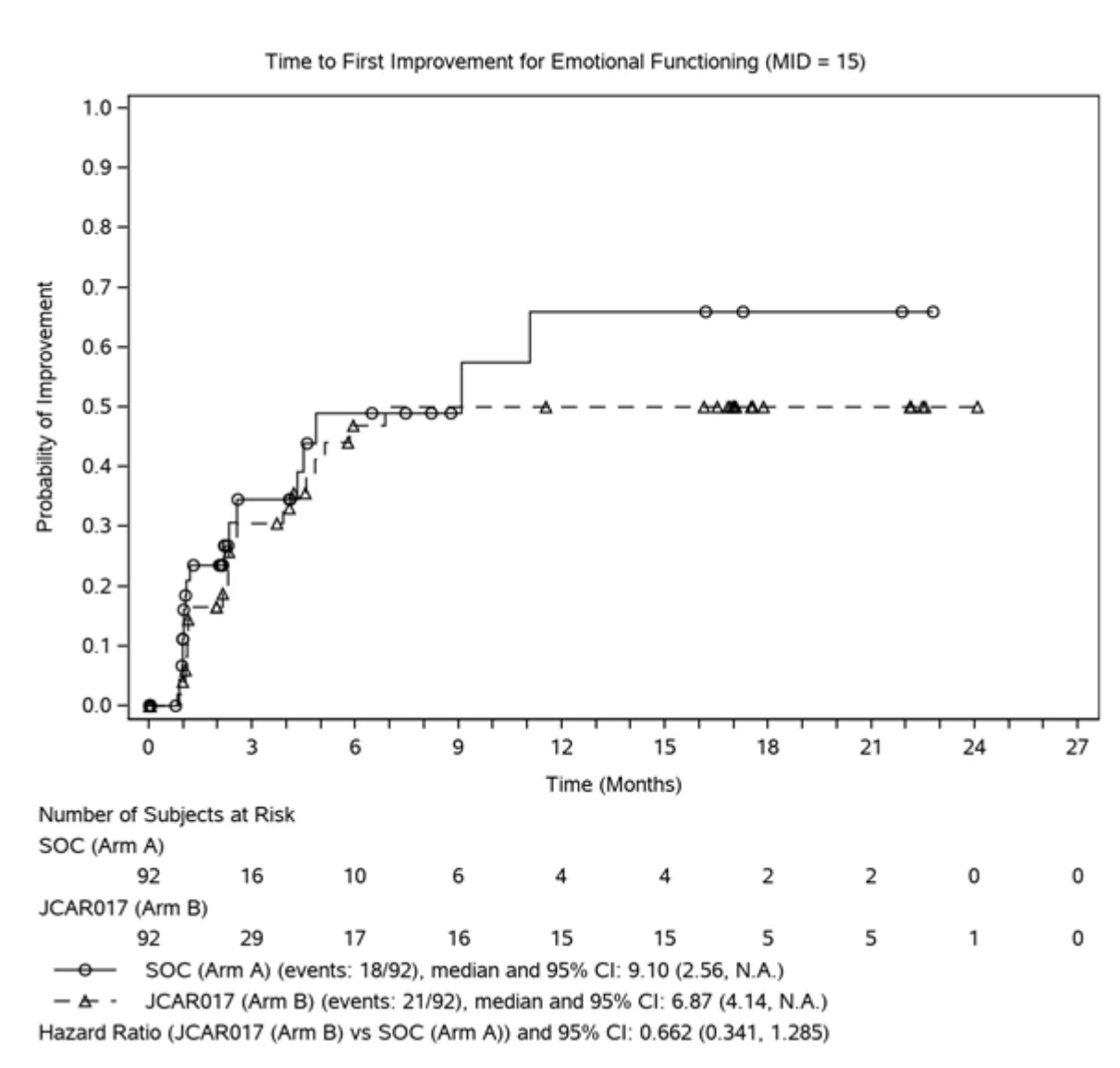


Abbildung 4-44: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung – Emotionale Funktion mit MID = 15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

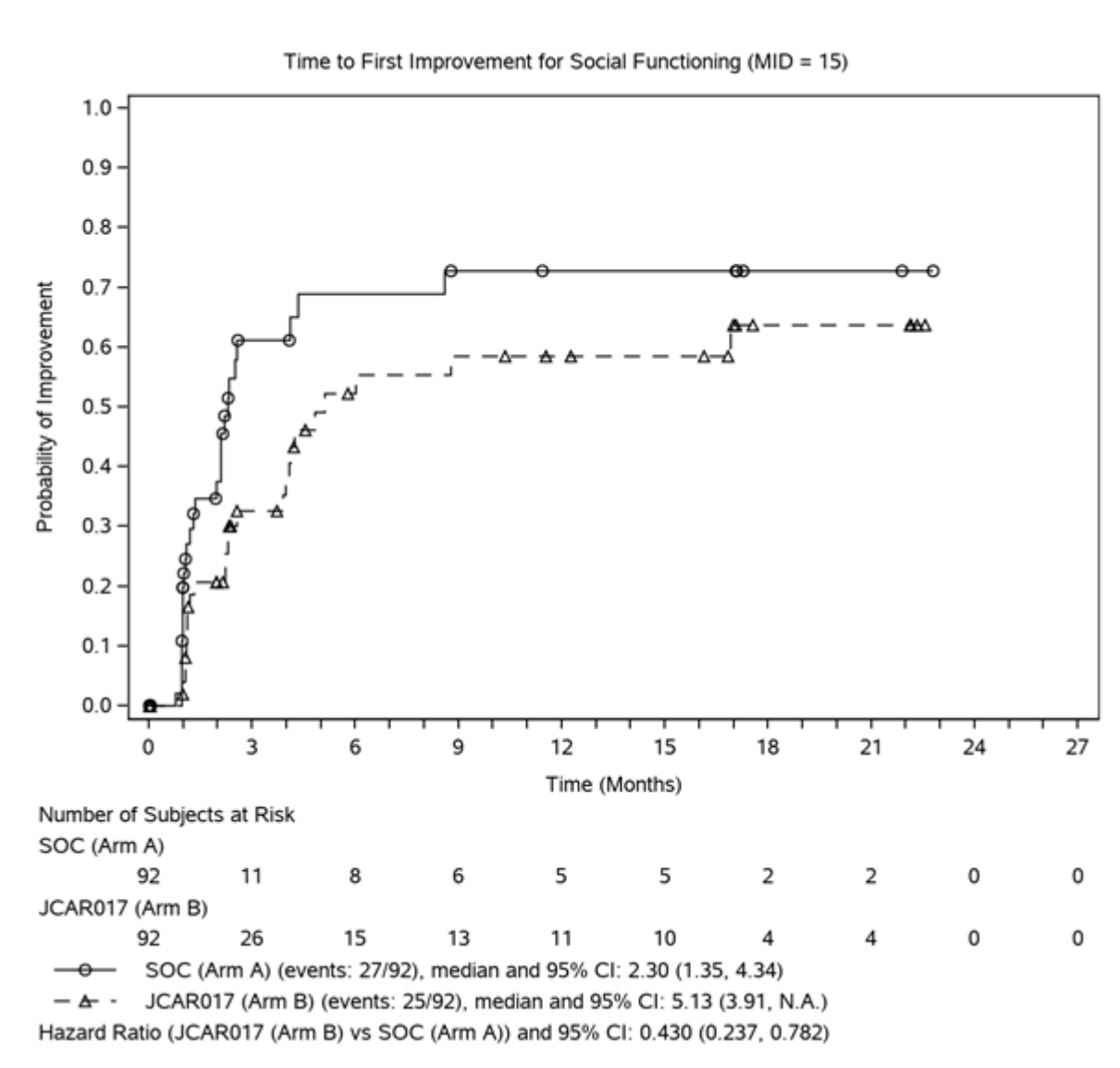


Abbildung 4-45: CDF-Plot für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung – Soziale Funktion mit MID = 15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

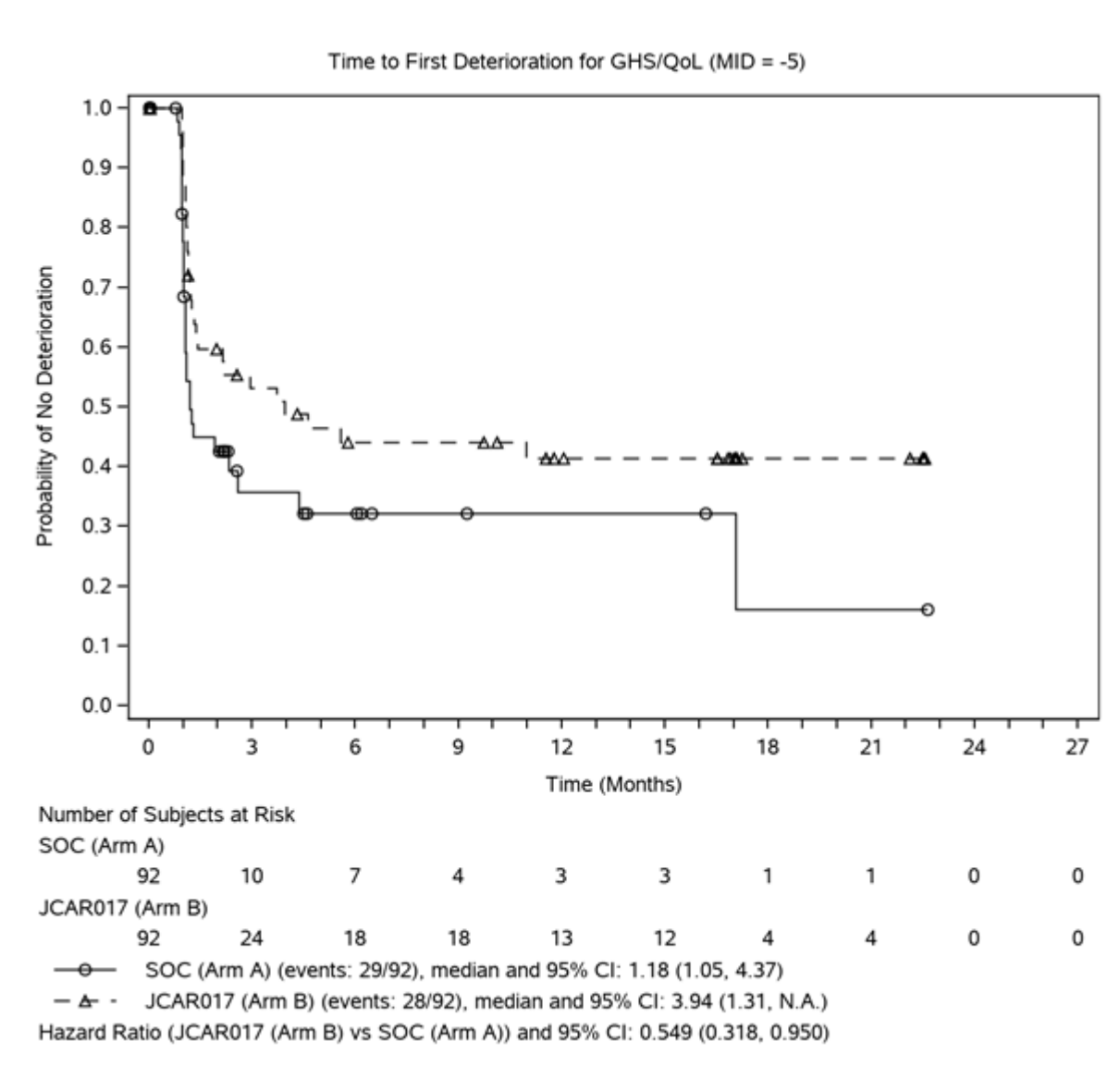


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Globale Skala zur Gesundheit und Lebensqualität mit MID = -5 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

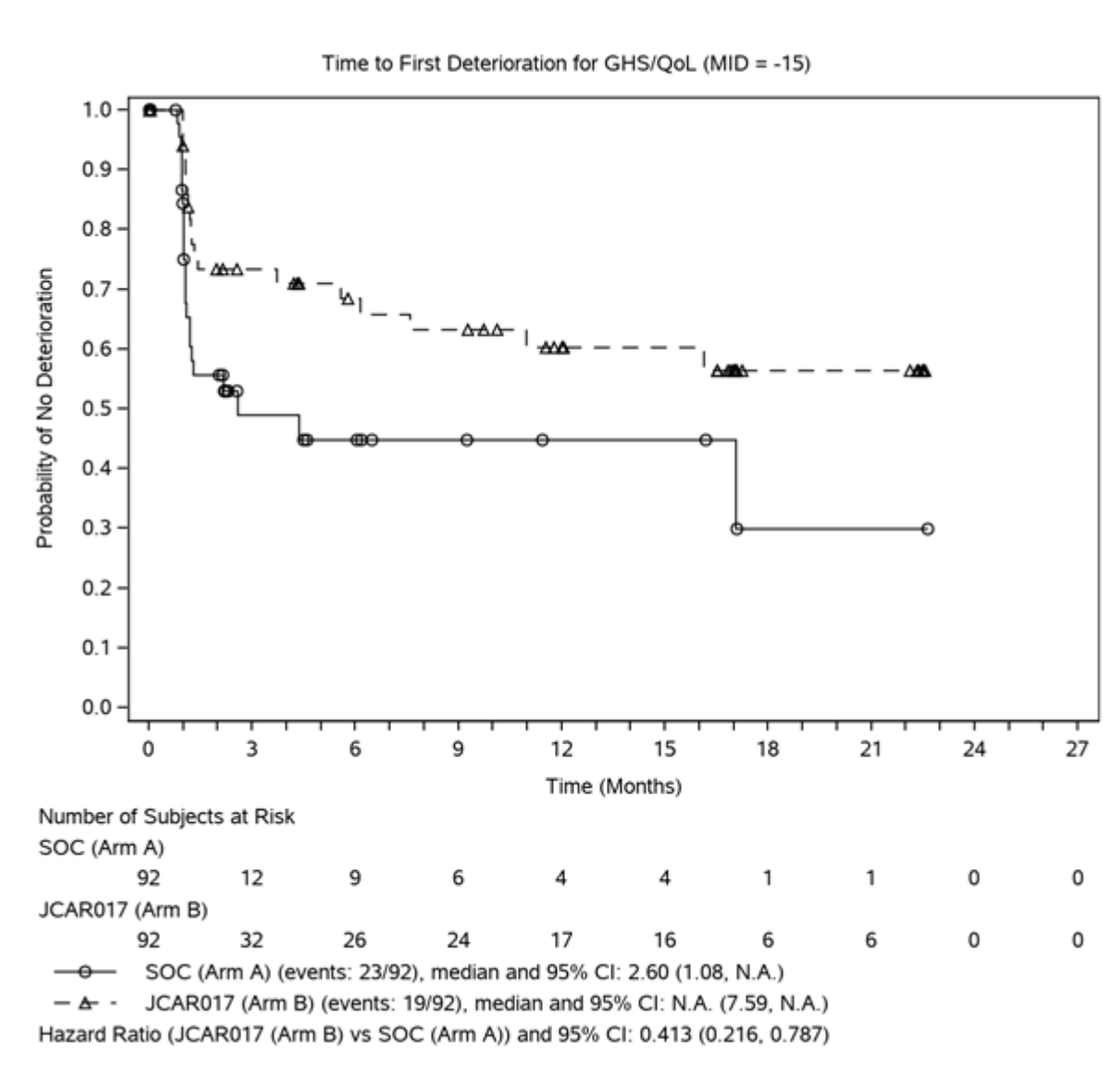


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Globale Skala zur Gesundheit und Lebensqualität mit MID = -15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

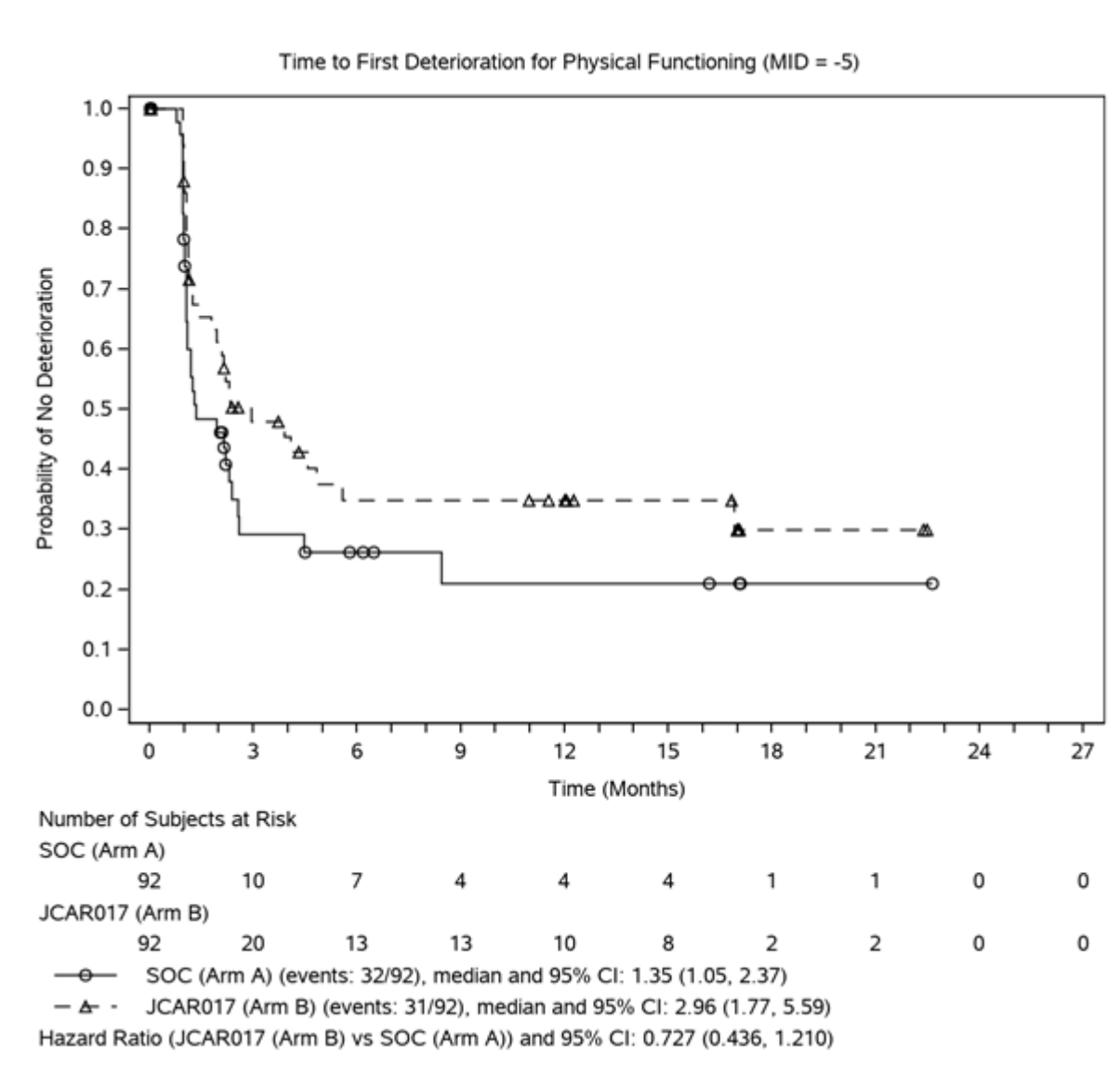


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Physische Funktion mit MID = -5 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

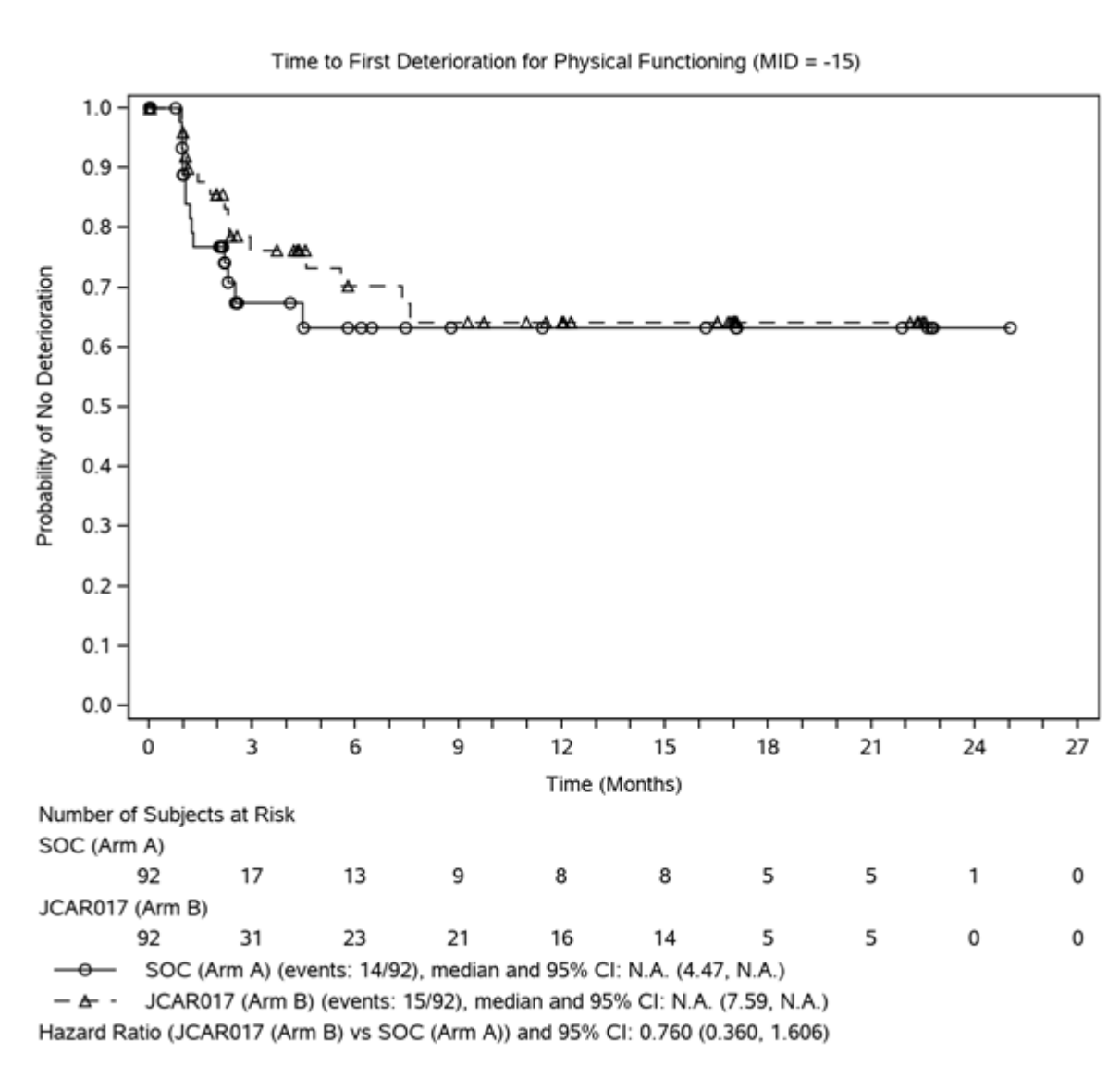


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Physische Funktion mit MID = 15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

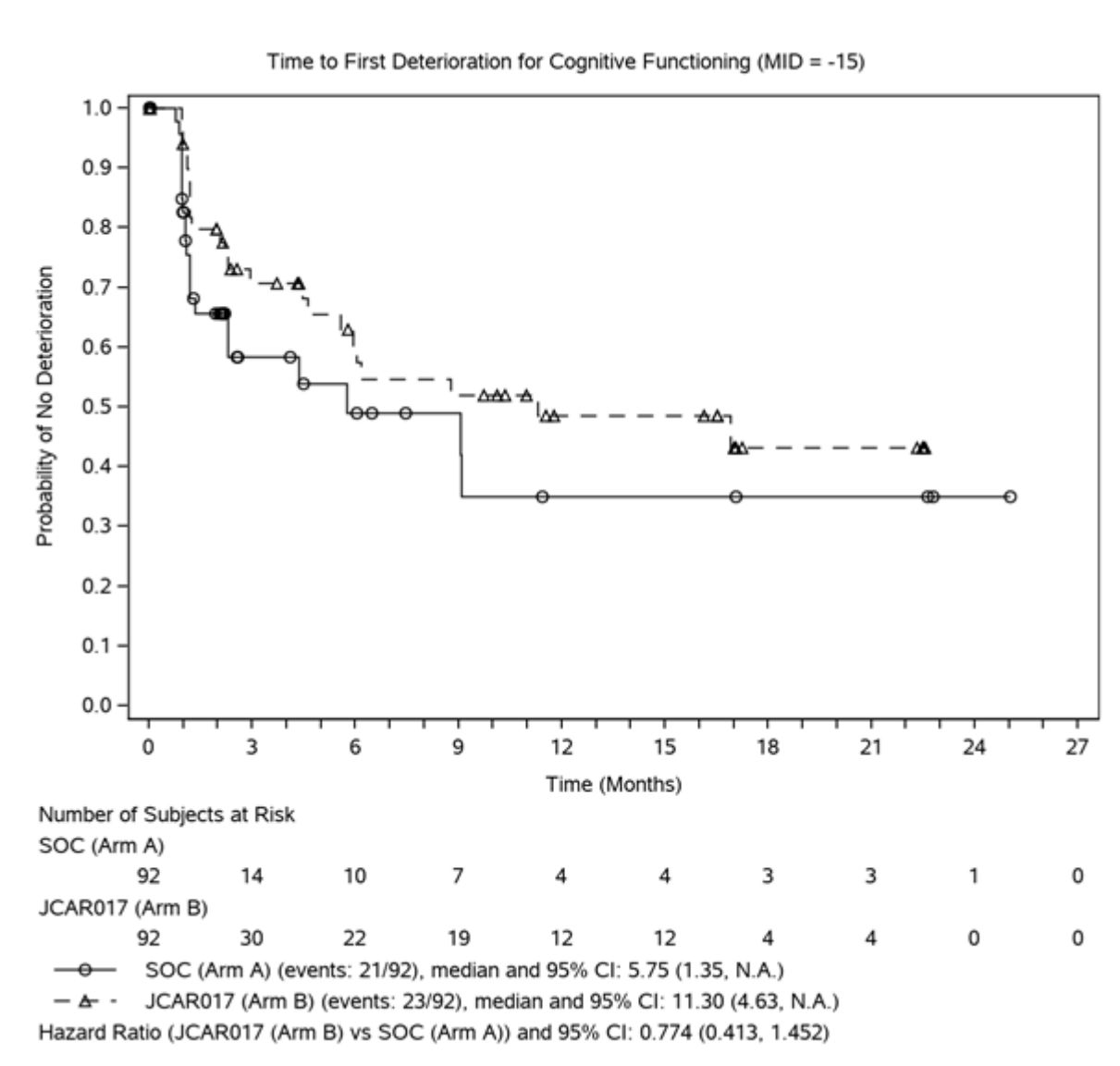


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Kognitive Funktion mit MID = -15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

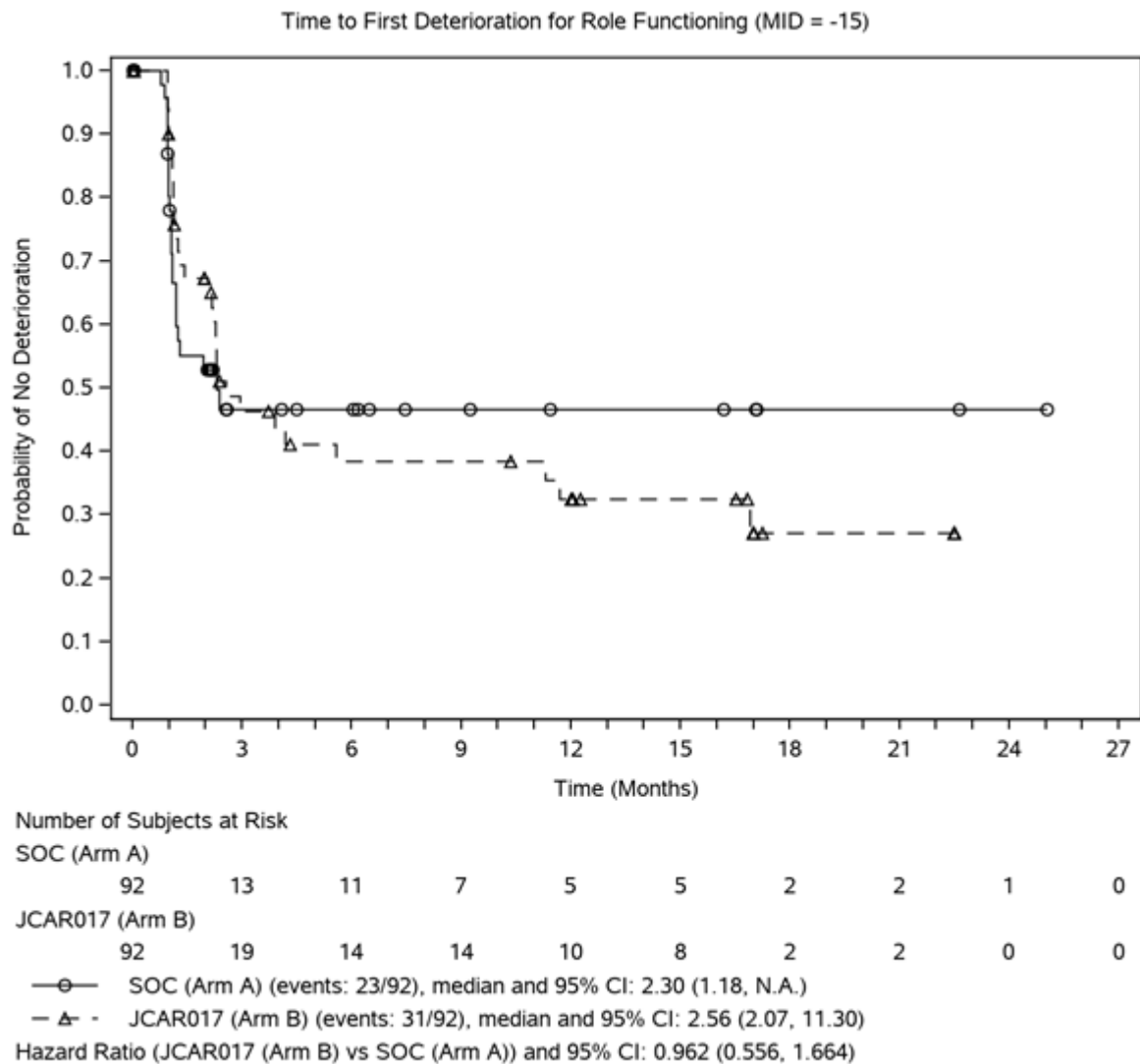


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Rollenfunktion MID = -15 (ITT-Population)
 Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

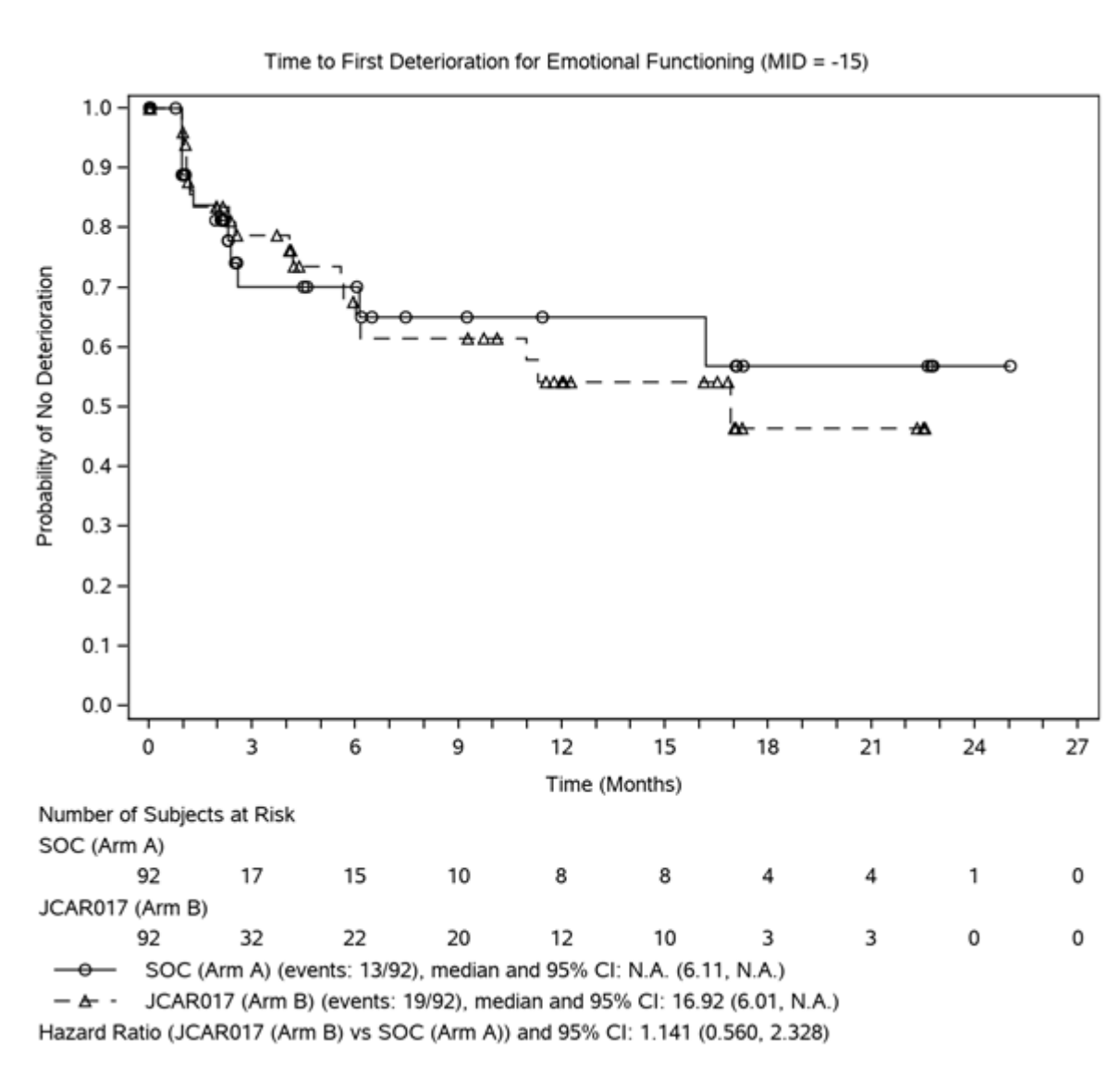


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Emotionale Funktion mit MID = -15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

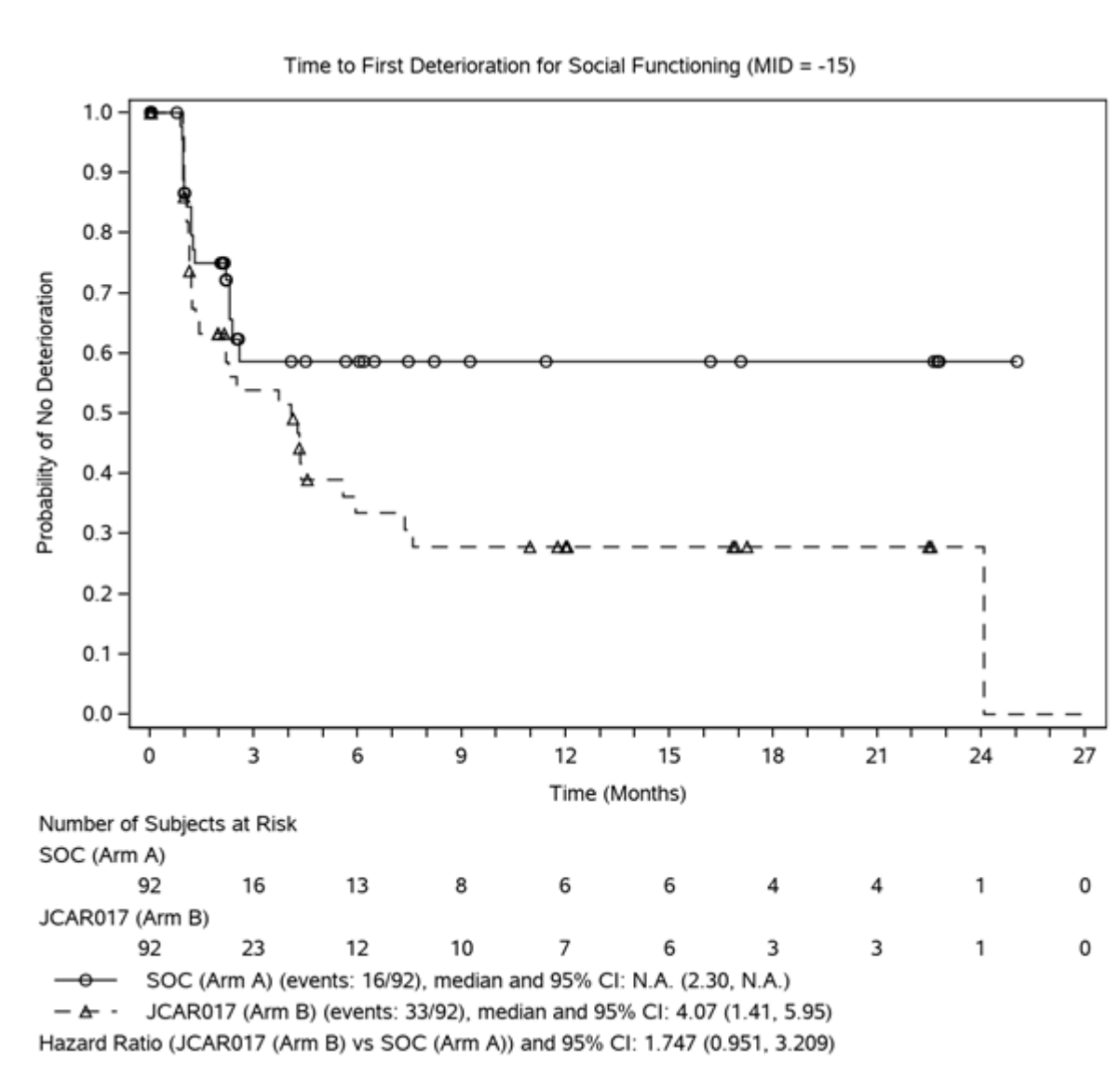


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurve für den EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Soziale Funktion mit MID = -15 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 – MMRM-Analyse

| TRANSFORM | | | |
|----------------------|---|-------------------------------|---------------------|
| | | SoC | Liso-Cel |
| | N | 46 | 50 |
| EORTC QLQ-C30 | | | |
| GHS/QoL | Baseline-Mittelwert (SD) | 68,7 (21,6) | 68,5 (21,2) |
| | LS-Means [95%-KI] ¹ | 1,70 [-3,63; 7,02] | 5,60 [0,89; 10,31] |
| | Mittelwertsdifferenz ¹ [95%-KI] p-Wert | 3,90 [-2,57; 10,38] 0,2334 | |

| TRANSFORM | | | |
|----------------------------|---|--------------------------------|---------------------|
| | | SoC | Liso-Cel |
| | N | 46 | 50 |
| | SMD als Hedges'g [95%-KI] | 0,24 [-0,16; 0,64] | |
| Physische Funktion | Baseline-Mittelwert (SD) | 88,1 (14,5) | 83,6 (16,9) |
| | LS-Means [95%-KI] ¹ | -0,72 [-4,81; 3,38] | -0,71 [-4,29; 2,88] |
| | Mittelwertsdifferenz ¹ [95%-KI] p-Wert | 0,01 [-4,98; 4,99] 0,9975 | |
| | SMD als Hedges'g [95%-KI] | 0,00 [-0,40; 0,40] | |
| Kognitive Funktion | Baseline-Mittelwert (SD) | 92,8 (12,0) | 84,3 (19,8) |
| | LS-Means [95%-KI] ¹ | -1,83 [-6,31; 2,66] | 2,69 [-1,23; 6,60] |
| | Mittelwertsdifferenz ¹ [95%-KI] p-Wert | 4,51 [-1,05; 10,07] 0,1104 | |
| | SMD als Hedges'g [95%-KI] | 0,32 [-0,08; 0,73] | |
| Rollenfunktion | Baseline-Mittelwert (SD) | 75,7 (24,5) | 76,7 (25,6) |
| | LS-Means [95%-KI] ¹ | 4,11 [-2,87; 11,09] | 1,96 [-4,23; 8,16] |
| | Mittelwertsdifferenz ¹ [95%-KI] p-Wert | -2,15 [-10,60; 6,30] 0,6135 | |
| | SMD als Hedges'g [95%-KI] | -0,10 [-0,50; 0,30] | |
| Emotionale Funktion | Baseline-Mittelwert (SD) | 74,9 (20,7) | 75,3 (20,3) |
| | LS-Means [95%-KI] ¹ | 7,92 [2,72; 13,12] | 3,76 [-0,67; 8,19] |
| | Mittelwertsdifferenz ¹ [95%-KI] p-Wert | -4,16 [-10,48; 2,16] 0,1932 | |
| | SMD als Hedges'g [95%-KI] | -0,26 [-0,66; 0,14] | |
| Soziale Funktion | Baseline-Mittelwert (SD) | 73,6 (22,9) | 73,7 (25,4) |
| | LS-Means [95%-KI] ¹ | 7,97 [2,23; 13,70] | 2,61 [-1,99; 7,21] |
| | Mittelwertsdifferenz ¹ [95%-KI] p-Wert | -5,36 [-12,18; 1,47] 0,1214 | |
| | SMD als Hedges'g [95%-KI] | -0,31 [-0,71; 0,09] | |

| TRANSFORM | | | |
|--|----------|------------|-----------------|
| | | SoC | Liso-Cel |
| | N | 46 | 50 |
| <p>Datenschnitt: 13.05.2022; HRQoL-Population</p> <p>N = Anzahl der Patient:innen mit einem Baseline-Wert und ≥ 1 post-Baseline-Werten</p> <p>¹ Basierend auf einem MMRM, mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängige Variable, Behandlung, Studiervisite, Stratifizierungsfaktoren und eine Behandlung*Studiervisite-Interaktion als feste Effekte, Baseline-Wert als Kovariate und Studiervisite als Repeated Measure; wenn möglich wurden die Modelle mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Wenn ein Modell nicht konvergierte wurde eine Compound Symmetry Kovarianzmatrix verwendet; alle Zeitpunkte mit 10 oder mehr Patient:innen in jeder Behandlungsgruppe wurden in die Analyse einbezogen. Eine positive Mittelwertsdifferenz favorisiert Liso-Cel, eine negative favorisiert SoC.</p> <p>Abkürzungen: HRQoL: Health-related Quality of Life; GH/QoL: globale Skala zur Gesundheit und Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least Squares Means; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MMRM: Mixed Model Repeated Measures, SD: Standardabweichung; SDM: standardisierte Mittelwertsdifferenz; SoC: Therapiestandard (Standard of Care)</p> | | | |

Die MMRM-Analyse ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Skalen und Items des EORTC QLQ-C30 zwischen den beiden Behandlungsarmen.

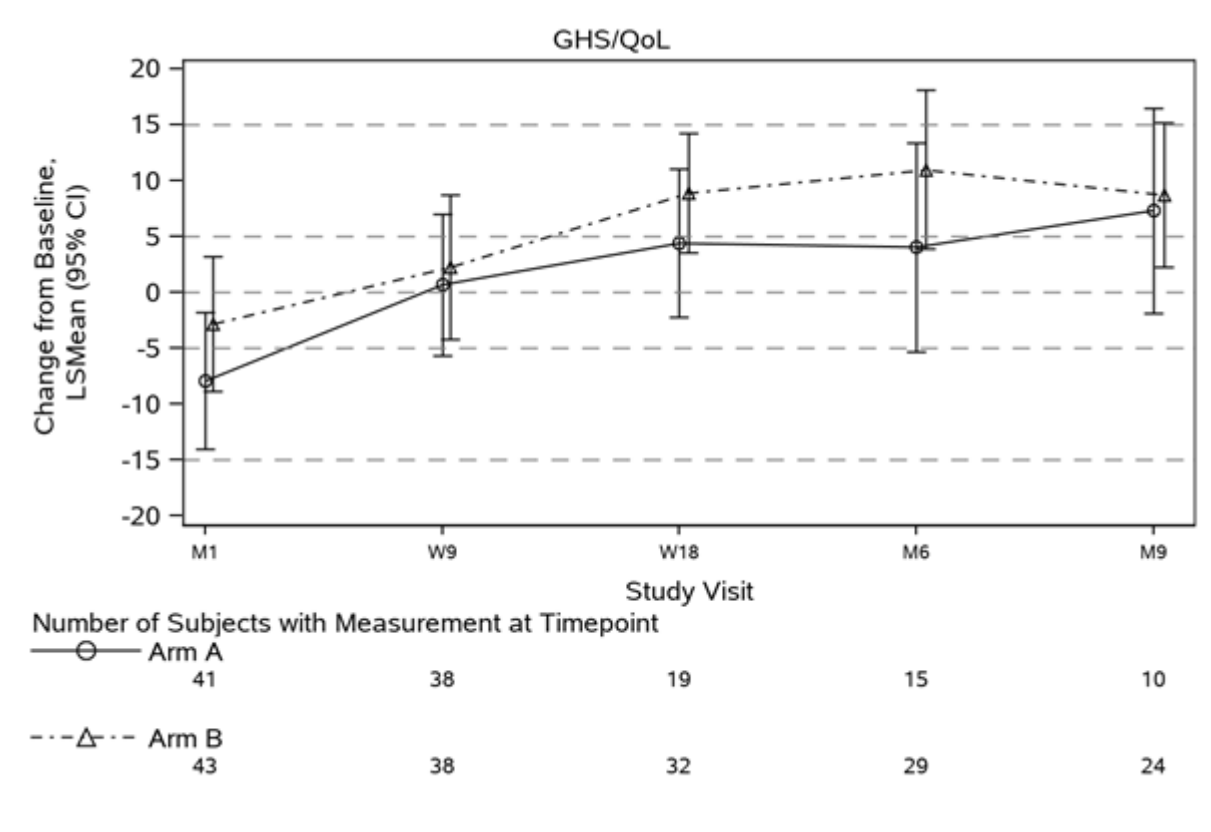


Abbildung 4-54: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Globale Skala Gesundheit und Lebensqualität (HRQoL-Population)
 Datenschnitt: 13.05.2022

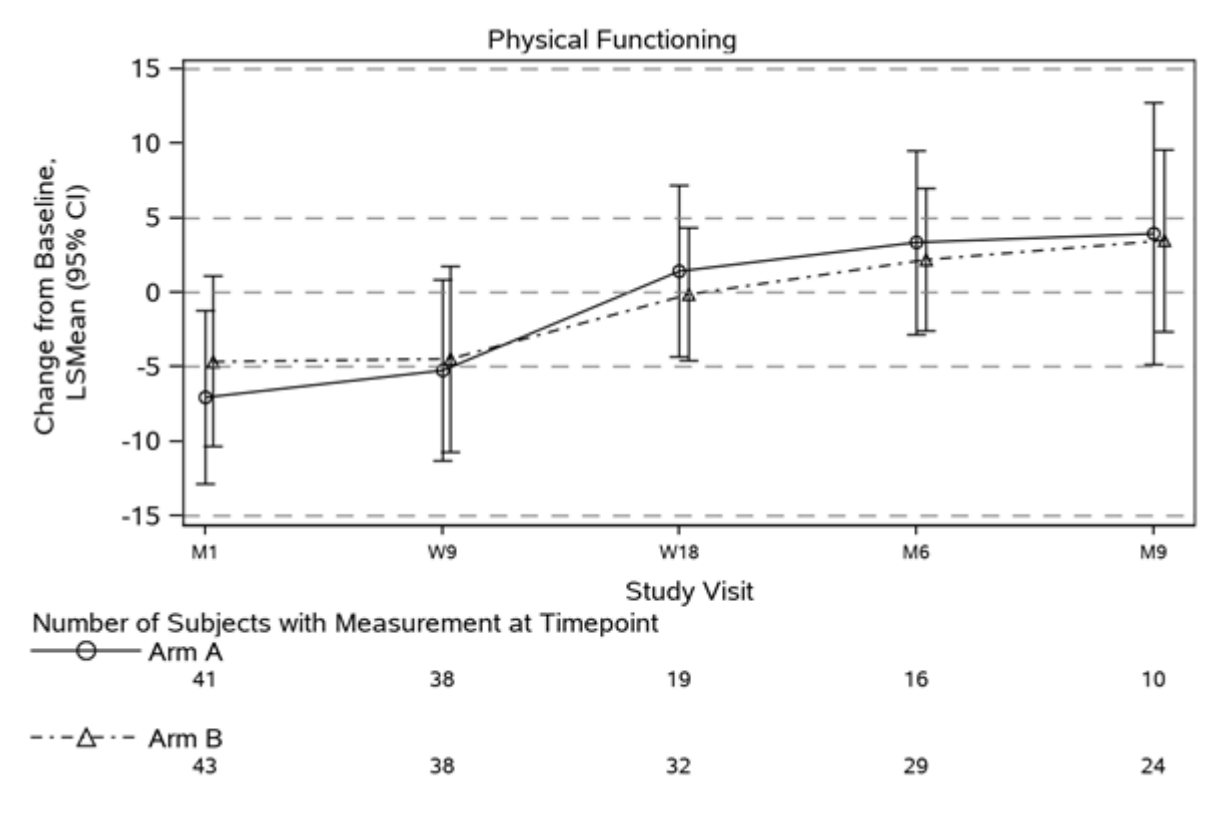


Abbildung 4-55: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion (HRQoL-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022

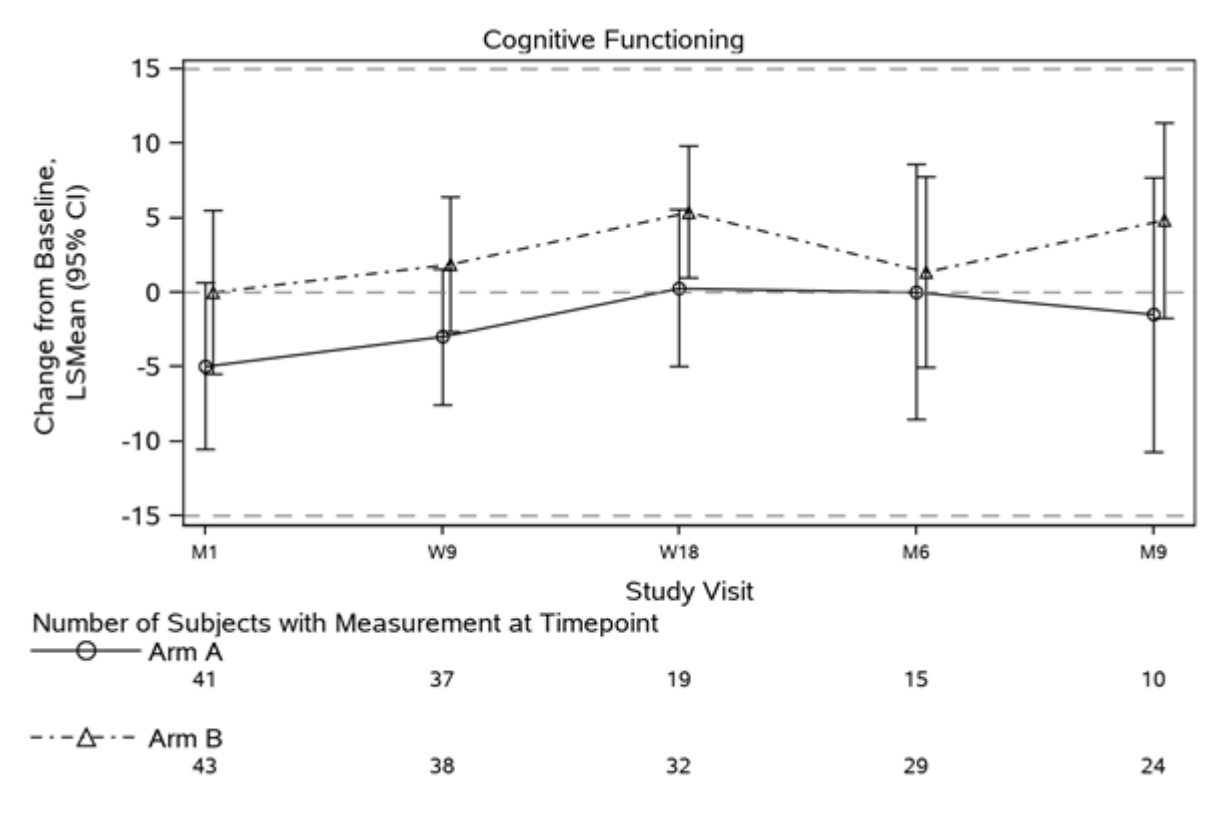


Abbildung 4-56: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (HRQoL-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022

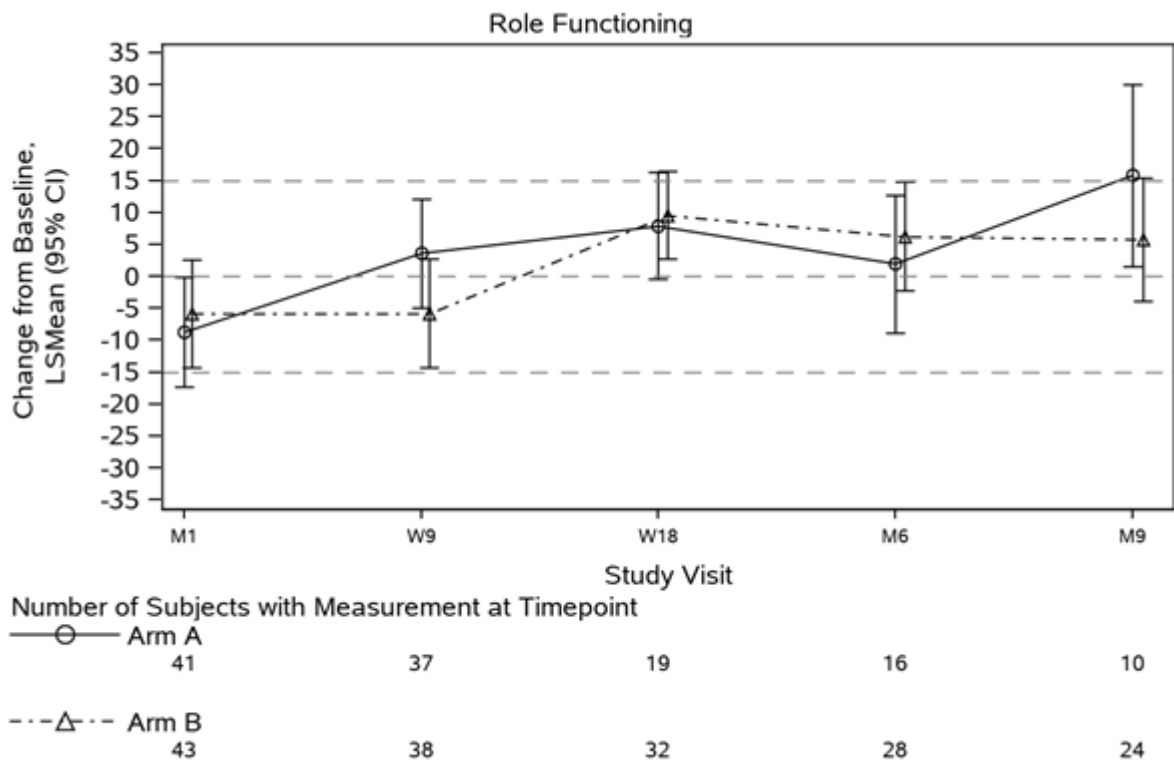


Abbildung 4-57: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (HRQoL-Population)
 Datenschnitt: 13.05.2022

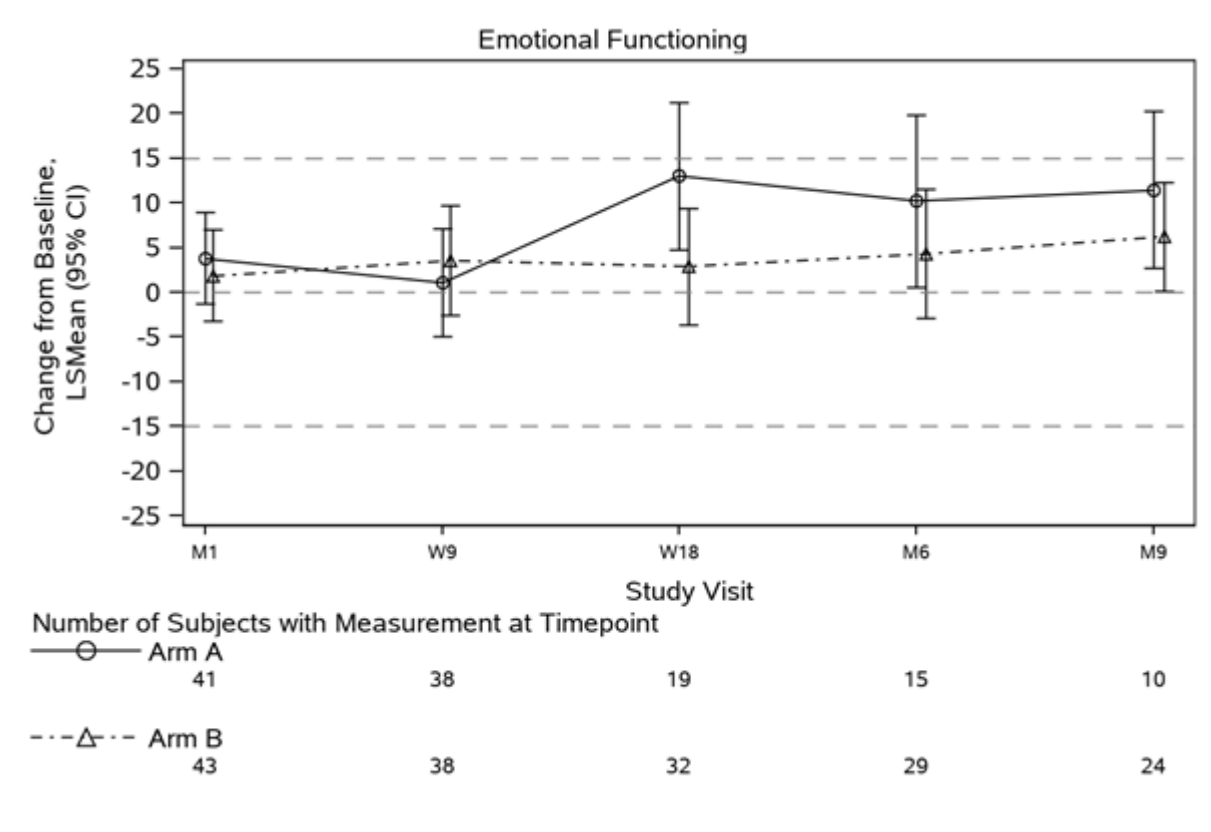


Abbildung 4-58: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (HRQoL-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022

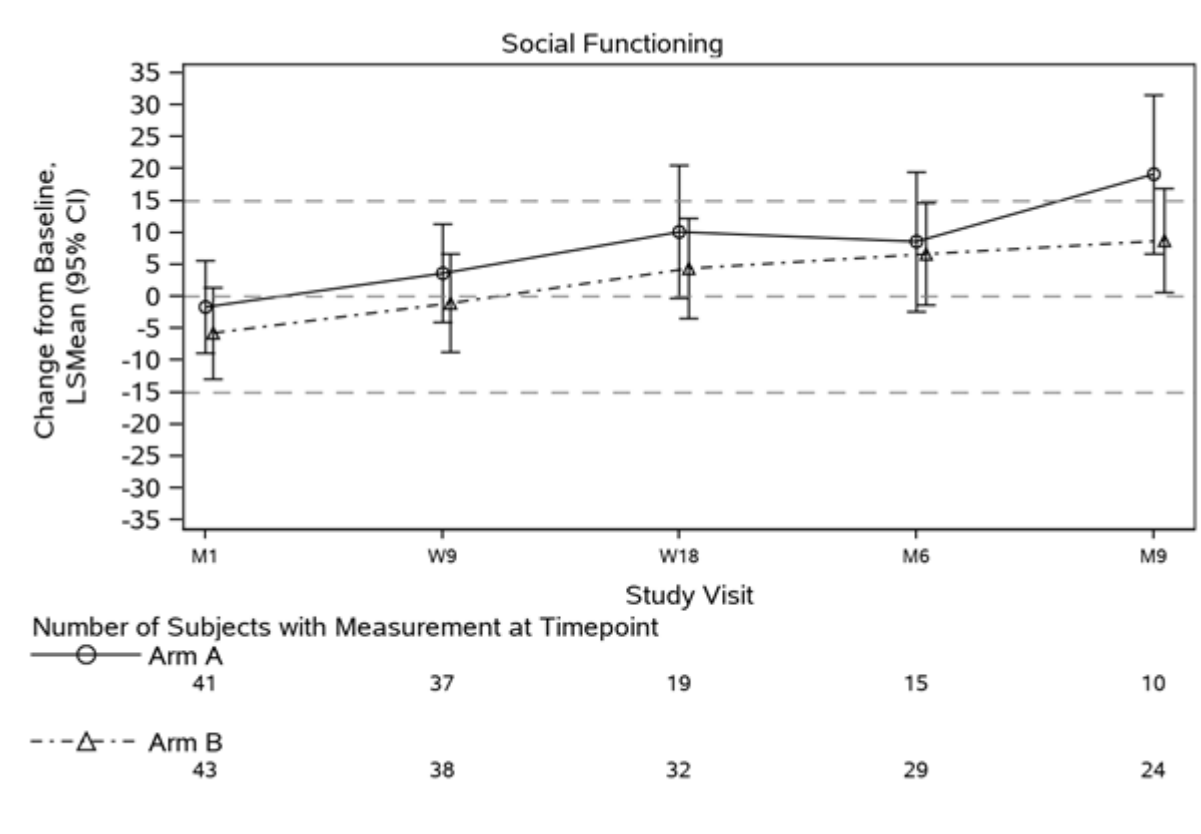


Abbildung 4-59: MMRM-Plot des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (HRQoL-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022

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.

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie TRANSFORM nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.3.2 Lebensqualität (FACT-LymS)

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität (FACT-LymS)

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| TRANSFORM | <p>Der FACT-LymS besteht aus der FACT-General (FACT-G)-Skala und einer zusätzlichen Lymphom-Subskala „lymphoma additional concerns subscale“ (FACT-LymS) mit 15 Items, die folgende krankheitsspezifische Symptome erfassen: Schmerzen, Schwellungen, Fieber, Nachtschweiß, Jucken, Einschlafschwierigkeiten, Gewichtsverlust, fehlender Appetit, Konzentrationschwierigkeiten, Furcht vor Infektionen und neuen Symptomen, menschliche Isolation aufgrund der Erkrankung, emotionale Instabilität und Schwierigkeiten, die Zukunft zu planen. Es wurde nur diese Subskala zur Erhebung der lymphomspezifischen Beeinträchtigungen (FACT-LymS) verwendet, da die im FACT-G weiter abgefragten Bereiche bereits im EORTC QLQ-C30-Fragebogen abgedeckt sind. Die Items werden von den Patient:innen von 0 („gar nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet und werden dann auf einer Skala von 0 bis 60 zusammengefasst. In der Studie TRANSFORM wurde der Fragebogen dabei am Tag der Randomisierung, während der Behandlungsphase an Tag 29 (nach 1 Monat) und 64 (Woche 9) sowie nach 18 Wochen und innerhalb des Follow-Up nach 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten erhoben. Operationalisiert wurde der Endpunkt als Zeit bis zur erstmaligen relevanten Verbesserung oder Verschlechterung. Als Schwellenwert für eine relevante Veränderung werden sowohl 3 Punkte (präspezifiziert) als auch 9 Punkte (15% der Skalenspannweite) betrachtet. Da keine etablierte Responseschwelle für den FACT-LymS vorliegt, folgen die hier definierten MID den Empfehlungen von Hlubocky et al. 2013 [48].</p> <p>Die Auswertung erfolgt im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse. Analysiert wird die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung. Patient:innen mit fehlendem Baseline- und/oder keinem post-Baseline-Wert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patient:innen ohne Verbesserung bzw. Verschlechterung werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung der Antworten der relevanten Skala zensiert. Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population.</p> <p>Die ergänzende Analyse der Veränderung über die Zeit erfolgt mittels MMRM auf Grundlage der HRQoL-Population.</p> |
| <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma subscale; HRQoL: Health-related Quality of Life; ITT: intention-to-treat; MMRM: Mixed Model Repeated Measures</p> | |

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität (FACT-LymS) in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| TRANSFORM | niedrig | nein | nein | ja | nein | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der subjektiven Komponente bei der Erhebung eines patientenberichteten Endpunktes kann aufgrund des offenen Studiendesigns eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Eine Vielzahl der Patient:innen konnten zudem die Fragebögen aufgrund von COVID-19-Restriktionen nicht ausfüllen, die Möglichkeit einer Verzerrung wird dadurch als eher gering eingestuft. Aufgrund der Verletzung des ITT-Prinzips bei dieser Betrachtung, kann das Verzerrungspotenzial nicht genau eingestuft werden und wird daher als hoch anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität (FACT-LymS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für den FACT-LymS nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)

| TRANSFORM | | | | |
|---|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|
| | SoC | | Liso-Cel | |
| N | 92 | | 92 | |
| FACT-LymS | | | | |
| Rücklaufquoten [n (%)] | | | | |
| Patient:innen mit einem Baseline-Wert und ≥ 1 post-Baseline-Wert | 43 (46,7) | | 48 (52,2) | |
| Patient:innen ohne Baseline-Wert | 44 (47,8) | | 43 (46,7) | |
| Patient:innen ohne post-Baseline-Wert | 28 (30,4) | | 10 (10,9) | |
| Patient:innen ohne Baseline-Wert und ohne post-Baseline-Wert | 23 (25,0) | | 9 (9,8) | |
| Rücklaufquoten zum Erhebungszeitpunkt [n (%)] | | | | |
| Population | ITT-Population | Erwarteter Rücklauf ^a | ITT-Population | Erwarteter Rücklauf ^a |
| Baseline | 48/92 (52,2) | 48/91 (52,7) | 49/92 (53,3) | 49/92 (53,3) |
| Tag 29 | 55/92 (59,8) | 55/88 (62,5) | 60/92 (65,2) | 60/90 (66,7) |
| Tag 64 | 47/92 (51,1) | 47/66 (71,2) | 56/92 (60,9) | 56/89 (62,9) |
| Tag 126 | 27/92 (29,3) | 27/41 (65,9) | 48/92 (52,2) | 48/85 (56,5) |
| Monat 6 | 20/92 (21,7) | 20/35 (57,1) | 41/92 (44,6) | 41/83 (49,4) |
| Monat 9 | 13/92 (14,1) | 13/28 (46,4) | 35/92 (38,0) | 35/80 (43,8) |
| Monat 12 | 12/92 (13,0) | 12/22 (54,5) | 44/92 (47,8) | 44/68 (64,7) |
| Monat 18 | 11/92 (12,0) | 11/19 (57,9) | 34/92 (37,0) | 34/59 (57,6) |
| Monat 24 | 7/92 (7,6) | 7/11 (63,6) | 15/92 (16,3) | 15/27 (55,6) |

| TRANSFORM | | | | |
|--|---|-----|------------|------------|
| Monat 36 | 0 | 0/5 | 2/92 (2,2) | 2/8 (25,0) |
| Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population | | | | |
| a: Die Rücklaufquoten beziehen sich auf Patient:innen, die noch am Leben und in der Studie sind. | | | | |
| n = Anzahl der Patient:innen, die einen Fragebogen ausgefüllt haben; n (%) = Anteil der Patient:innen mit ausgefülltem Fragebogen; N: Anzahl der Patient:innen gesamt | | | | |
| Abkürzungen: FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma subscale; ITT: Intention-to-treat; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; SoC: Standard of Care | | | | |

Die Rücklaufquoten für den FACT-LymS sind aufgrund von COVID-19-Restriktionen innerhalb der Studie TRANSFORM mit etwa 50 % eher gering, sodass die Ergebnisse als verzerrt betrachtet werden.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität (FACT-LymS) aus der Studie TRANSFORM – ITT-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) – Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung anhand relevanter MID

| TRANSFORM | | | | | | |
|---|--|---|--|---|--------------------------|---------------------|
| | SoC | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC | | |
| N | 92 | 92 | | | | |
| Zeit bis zur ersten Verbesserung | | | | | | |
| FACT-LymS | Patient:innen mit einer Verbesserung [n (%)] | Mediane Zeit bis zur Verbesserung ¹ [95%-KI] | Patient:innen mit einer Verbesserung [n (%)] | Mediane Zeit bis zur Verbesserung ¹ [95%-KI] | HR ² [95%-KI] | p-Wert ² |
| MID = 3 | 19 (20,7) | 4,34 [2,33; 11,07] | 29 (31,5) | 4,11 [2,23; 6,05] | 0,864 [0,453; 1,647] | 0,6565 |
| MID = 9 | 10 (10,9) | NA [5,91; NA] | 11 (12,0) | NA [17,54; NA] | 0,150 [0,043; 0,518] | 0,0027 |
| Zeit bis zur ersten Verschlechterung | | | | | | |
| FACT-LymS | Patient:innen mit einer Verschlechterung [n (%)] | Mediane Zeit bis zur Verschlechterung ¹ [95%-KI] | Patient:innen mit einer Verschlechterung [n (%)] | Mediane Zeit bis zur Verschlechterung ¹ [95%-KI] | HR ² [95%-KI] | p-Wert ³ |
| MID = -3 | 20 (21,7) | 2,50 [1,18; NA] | 26 (28,3) | 4,83 [2,17; NA] | 1,009 [0,554; 1,836] | 0,9778 |
| MID = -9 | 8 (8,7) | NA [5,65; NA] | 11 (12,0) | NA [16,92; NA] | 0,882 [0,341; 2,284] | 0,7966 |
| Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population | | | | | | |
| n = Verbesserung/Verschlechterung (Ereignis); n (%) = Anteil der Patient:innen mit einem Ereignis; N = Anzahl der Patient:innen gesamt | | | | | | |
| ¹ Mediane Zeit für zur ersten Verbesserung/Verschlechterung in Monaten nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley | | | | | | |
| ² Cox-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3 | | | | | | |

| TRANSFORM | | | |
|---|-----|----------|------------------|
| | SoC | Liso-Cel | Liso-Cel vs. SoC |
| N | 92 | 92 | |
| Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (complete response); FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma subscale; HRQoL: Health-related Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MID: minimal important difference; NA: nicht erreicht (not available); PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response); sAAPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | | |

In der Zeit bis zur ersten Verbesserung (MID = 9) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Liso-Cel, wobei der Anteil der Patient:innen mit einer relevanten Verbesserung in beiden Behandlungsarmen nahezu identisch war (10,9 % im Kontrollarm und 12,0 % im Liso-Cel-Arm).

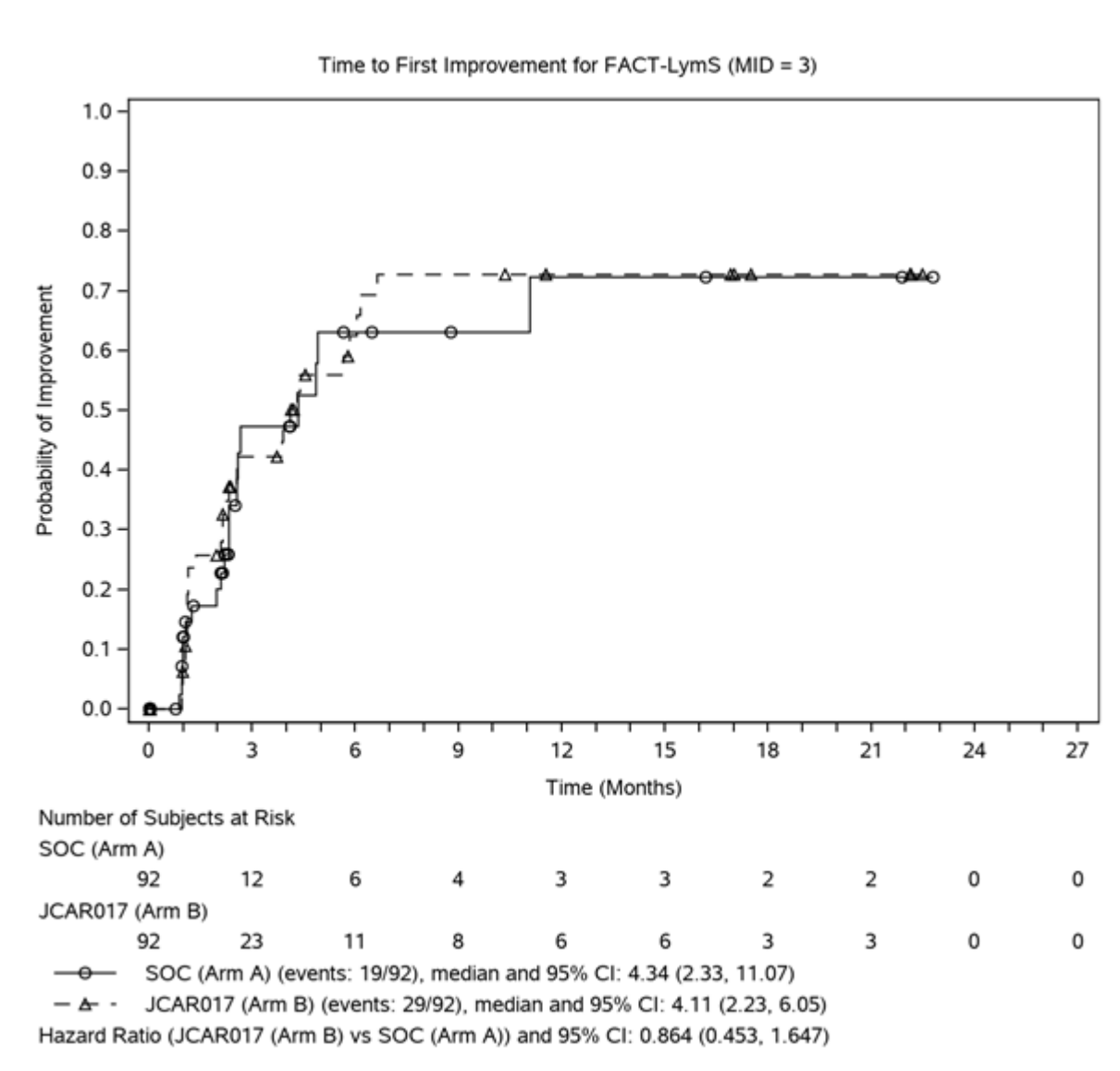


Abbildung 4-60: CDF-Plot für den FACT-LymS – Zeit bis zur ersten Verbesserung mit MID = 3 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

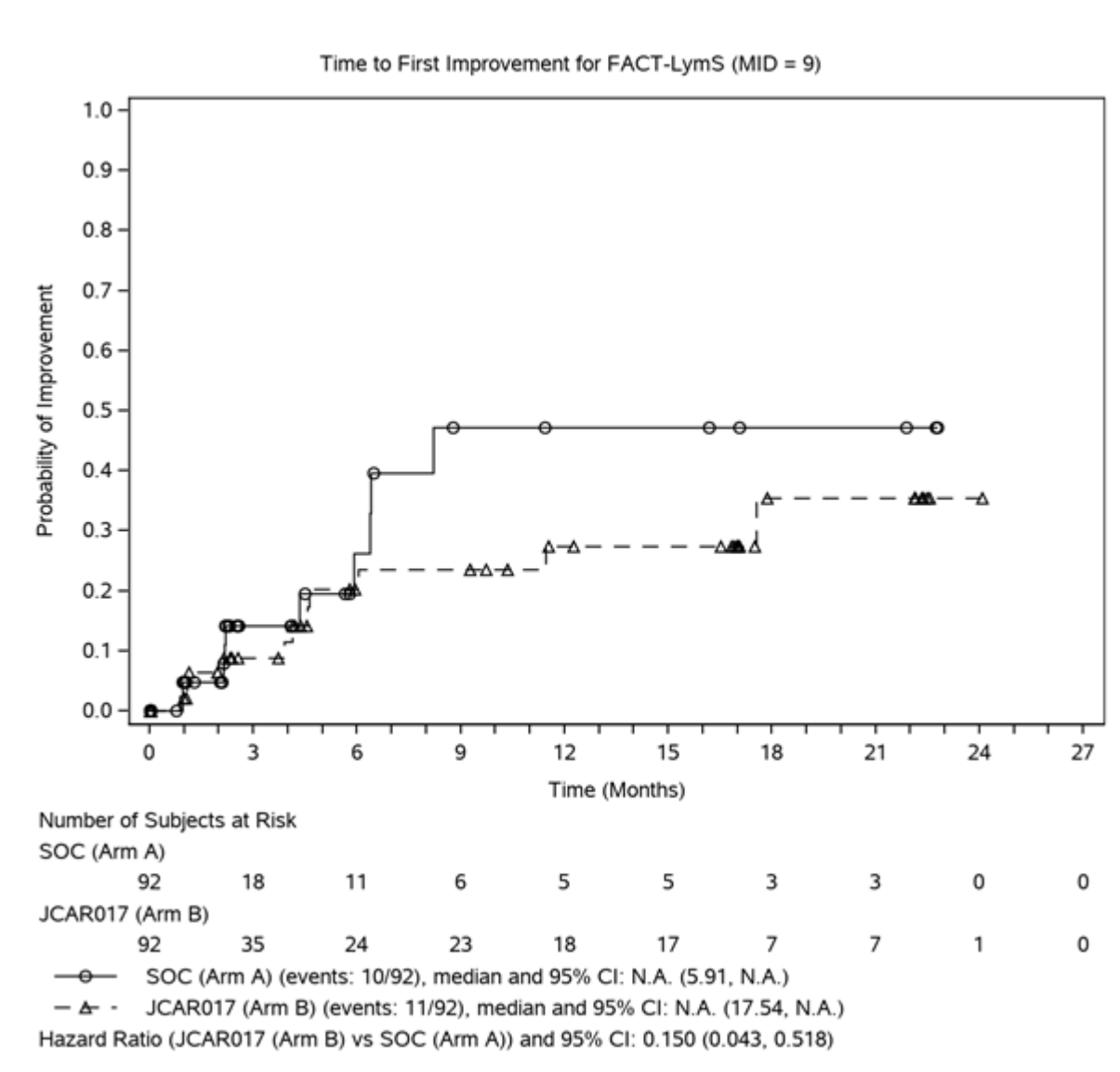


Abbildung 4-61: CDF-Plot für den FACT-LymS – Zeit bis zur ersten Verbesserung mit MID = 9 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

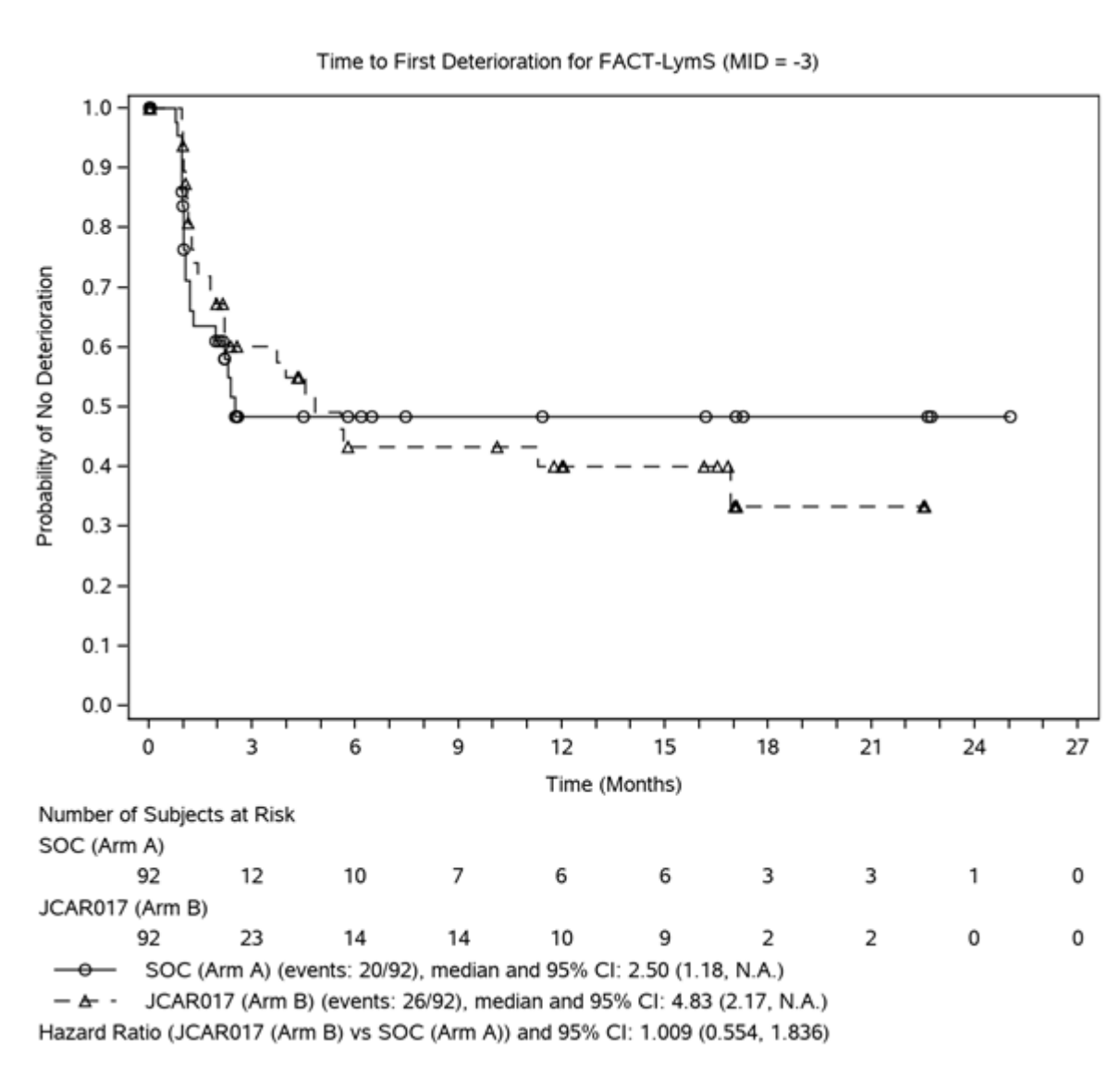


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Kurve für den FACT-LymS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit MID = 3 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

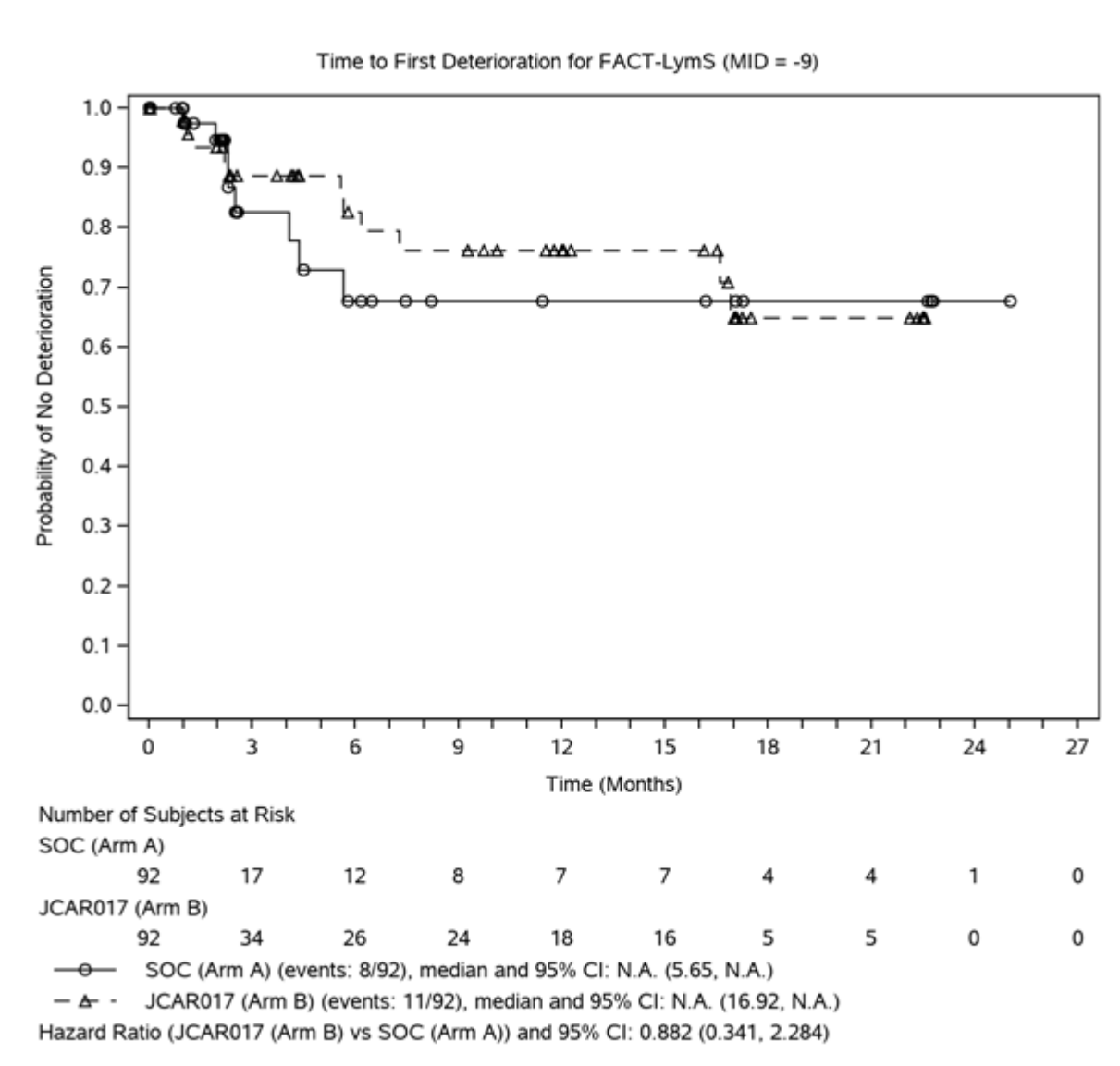


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Kurve für den FACT-LymS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit MID = 9 (ITT-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Fragebogen FACT-LymS – HRQoL-Population (Datenschnitt: 13.05.2022) – MMRM-Analyse

| TRANSFORM | | |
|--|----------------------------------|--------------------|
| | SoC | Liso-Cel |
| N | 43 | 48 |
| FACT-LymS | | |
| Baseline Mittelwert (SD) | 49,1 (5,8) | 46,7 (9,4) |
| Veränderung zur Baseline ¹ : LS Mittelwert [95%-KI] | 1,48 [-0,78; 3,74] | 1,59 [-0,36; 3,54] |
| Differenz der Mittelwertveränderung ¹ [95%-KI] p-Wert ² | 0,10 [-2,69; 2,90] p = 0,9405 | |
| SMD als Hedges'g [95%-KI] | 0,02 [-0,40; 0,43] | |
| Datenschnitt: 13.05.2022; HRQoL-Population N = Anzahl der Patient:innen mit einem Baseline-Wert und ≥ 1 post-Baseline-Werten ¹ Basierend auf einem MMRM, mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängige Variable, Behandlung, Studiervisite, Stratifizierungsfaktoren und eine Behandlung*Studiervisite-Interaktion als feste Effekte, Baseline-Wert als Kovariate und Studiervisite als Repeated Measure; wenn möglich wurden die Modelle mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Wenn ein Modell nicht konvergierte wurde eine Compound Symmetry Kovarianzmatrix verwendet; alle Zeitpunkte mit 10 oder mehr Patient:innen in jeder Behandlungsgruppe wurden in die Analyse einbezogen. Eine positive Mittelwertsdifferenz favorisiert Liso-Cel, eine negative favorisiert SoC. Abkürzungen: HRQoL: Health-related Quality of Life; JCAR017: Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MMRM: Mixed Model Repeated Measures, SD: Standardabweichung; SDM: standardisierte Mittelwertsdifferenz; SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | |

Die MMRM-Analyse ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede im FACT-LymS zwischen den beiden Behandlungsarmen.

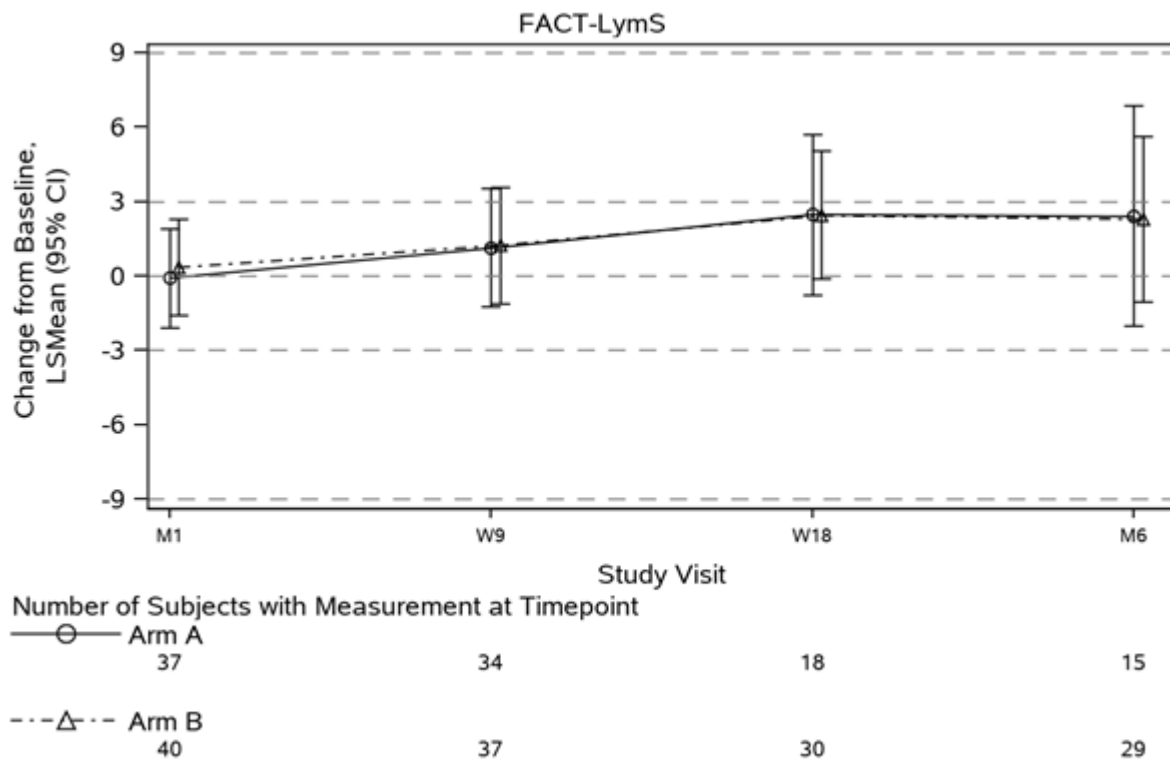


Abbildung 4-64: MMRM-Plot des FACT-LymS zu den Erhebungszeitpunkten (HRQoL-Population)

Datenschnitt: 13.05.2022

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.

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie TRANSFORM nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – TRANSFORM

Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| TRANSFORM | <p>TEAE waren definiert als UE, welche zum oder nach dem Zeitpunkt der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Start einer neuen antineoplastischen Therapie, was immer zuerst eintrat, auftraten oder sich verschlimmerten. Außerdem galten auch alle UE, die von den Prüffärzt:innen als eine Folge der Studienbehandlung eingestuft wurden (zu jedem Berichtszeitpunkt) als TEAE.</p> <p>Es werden neben der Gesamtrate der TEAE aller Schweregrade alle Patient:innen mit mindestens einem TEAE sowie mindestens einem schweren UE, klassifiziert nach CTCAE als Grad ≥ 3, alle Patient:innen mit mindestens einem schwerwiegenden TEAE (SUE) und häufige TEAE aufgeteilt nach Schweregrad nach SOC und PT dargestellt.</p> <p>UE von speziellem Interesse (UESI) werden unabhängig vom Schweregrad sowie auch als schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) dargestellt und umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zytokin-Freisetzungssyndrom • Neurologische Toxizität • Infusionsbezogene Reaktion • Makrophagenaktivierungssyndrom • Tumorlysesyndrom • Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) • Hypogammaglobulinaemie • schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) • Sekundäre Malignität • Autoimmunerkrankungen • COVID-19-Ereignisse <p>Die Analyse der UE der Vor- und Nachbehandlungsphase erfolgt rein deskriptiv und ist in Anhang 4-H dargestellt.</p> |
| <p>Abkürzungen: CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SoC: Therapiestandard (Standard of Care); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; TEAE: Treatment-emergent adverse event; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p> | |

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in der Studie TRANSFORM mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie TRANSFORM | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|--|--------------------------------|--|--|----------------------------|----------------------------------|
| Jegliche UE (Gesamtraten und nach SOC und PT) | niedrig | nein | ja | ja | ja | hoch |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (Gesamtraten und nach SOC und PT) | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| SUE (Gesamtraten und nach SOC und PT) | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| UESI (differenziert nach Schweregrad) | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| Abkürzungen: CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist mit Ausnahme der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse, die hinreichend standardisiert und anhand etablierter Kriterien klassifiziert und bewertet werden, eine potenzielle Verzerrung des Gruppenvergleichs nicht auszuschließen.

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

UE-Gesamtraten

Tabelle 4-68: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

| TRANSFORM | | | | | |
|------------------------------------|-----------|---|------------|---|---|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC |
| N | 91 | | 92 | | |
| UE | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95-%-KI] | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95-%-KI] | HR ² [95-%-KI] p-Wert ³ |
| Jegliche UE | 90 (98,9) | 0,10 [0,07; 0,13] | 92 (100,0) | 0,10 [0,07; 0,26] | 0,767 [0,565; 1,042] 0,0900 |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 81 (89,0) | 0,49 [0,39; 0,79] | 85 (92,4) | 0,56 [0,43; 0,92] | 1,172 [0,856; 1,606] 0,3216 |
| SUE | 45 (49,5) | 3,09 [2,79; NA] | 44 (47,8) | 4,40 [2,17; NA] | 0,890 [0,582; 1,364] 0,5936 |

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population
n = Anzahl der Patient:innen mit einem UE; n (%) = Anteil der Patient:innen mit UE; N: Anzahl der Patient:innen gesamt

¹ Mediane Zeit nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95-%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley

² Cox-Modell stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3); HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

³ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Modell stratifiziert: nach bestes Gesamtansprechen (overall response, OR) auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3).

Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (complete response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht verfügbar (not available); PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response); sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)

Bei nahezu allen Patient:innen trat während der Behandlungsphase mindestens ein UE auf. Auf Ebene der UE-Gesamtraten zeigen sich ähnliche Ergebnisse für Liso-Cel und SoC, auch für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht beobachtet.

Häufige UE nach SOC und PT

Tabelle 4-69: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – UE nach SOC und PT

| TRANSFORM | | | | | |
|--|--------------|--|--------------|--|--|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC |
| N | 91 | | 92 | | |
| UE | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95-%-KI] | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95-%-KI] | HR ² [95-%-KI] p-Wert ³ |
| Jegliche UE nach SOC und PT | | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 77 (84,6) | 0,49 [0,36; 0,85] | 84 (91,3) | 0,53 [0,39; 0,89] | 1,145 [0,833; 1,572] 0,4042 |
| <i>Neutropenie</i> | 50 (54,9) | 2,89 [1,18; 3,45] | 76 (82,6) | 1,25 [1,15; 1,38] | 1,651 [1,149; 2,370] 0,0066 |
| <i>Anämie</i> | 62 (68,1) | 1,74 [1,15; 2,76] | 62 (67,4) | 1,77 [1,08; 2,23] | 0,932 [0,653; 1,332] 0,7009 |
| <i>Thrombozytopenie</i> | 66 (72,5) | 1,28 [0,56; 2,83] | 55 (59,8) | 1,87 [1,12; 3,58] | 0,674 [0,468; 0,971] 0,0343 |
| <i>Febrile Neutropenie</i> | 24 (26,4) | NA [3,38; NA] | 15 (16,3) | NA | 0,509 [0,264; 0,982] 0,0439 |
| <i>Lymphopenie</i> | 11 (12,1) | 9,49 [NA; NA] | 25 (27,2) | NA | 2,747 [1,304; 5,786] 0,0079 |
| <i>Leukopenie</i> | 13 (14,3) | NA | 17 (18,5) | NA | 1,227 [0,591; 2,547] 0,5833 |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 75 (82,4) | 0,33 [0,23; 0,76] | 73 (79,3) | 0,87 [0,46; 1,02] | 0,873 [0,629; 1,212] 0,4166 |
| <i>Brechreiz</i> | 53 (58,2) | 1,74 [0,72; 3,42] | 49 (53,3) | 1,59 [1,02; NA] | 0,808 [0,546; 1,198] 0,2887 |
| <i>Durchfall</i> | 39 (42,9) | 3,25 [2,99; NA] | 23 (25,0) | NA | 0,432 [0,255; 0,730] 0,0017 |
| <i>Verstopfung</i> | 24 (26,4) | NA | 30 (32,6) | NA | 1,182 [0,685; 2,041] 0,5475 |
| <i>Erbrechen</i> | 27 (29,7) | NA [5,65; NA] | 18 (19,6) | NA | 0,619 [0,337; 1,140] 0,1238 |
| <i>Bauchschmerzen</i> | 13 (14,3) | NA | 13 (14,1) | NA | 0,874 [0,402; 1,902] 0,7346 |
| <i>Dyspepsie</i> | 11 (12,1) | NA | 5 (5,4) | NA | 0,415 [0,144; 1,197] 0,1038 |

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

| TRANSFORM | | | | | |
|--|-----------|---|-----------|---|---|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC |
| N | 91 | | 92 | | |
| UE | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95-%-KI] | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95-%-KI] | HR ² [95-%-KI] p-Wert ³ |
| <i>Stomatitis</i> | 10 (11,0) | NA | 5 (5,4) | NA | 0,384 [0,129; 1,140] 0,0848 |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort | 68 (74,7) | 0,85 [0,39; 1,64] | 69 (75,0) | 1,08 [0,89; 1,25] | 0,944 [0,671; 1,329] 0,7428 |
| <i>Fatigue</i> | 37 (40,7) | NA [3,25; NA] | 37 (40,2) | 4,83 [4,83; NA] | 0,946 [0,594; 1,506] 0,814 |
| <i>Fieber</i> | 23 (25,3) | 9,99 [NA; NA] | 28 (30,4) | NA | 1,110 [0,630; 1,956] 0,7172 |
| <i>peripheres Ödem</i> | 17 (18,7) | NA | 15 (16,3) | NA | 0,839 [0,418; 1,687] 0,6228 |
| <i>Asthenie</i> | 8 (8,8) | NA | 11 (12,0) | NA | 1,230 [0,491; 3,086] 0,6585 |
| <i>Schleimhautentzündung</i> | 14 (15,4) | NA | 5 (5,4) | NA | 0,249 [0,088; 0,701] 0,0085 |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 64 (70,3) | 1,08 [0,76; 2,50] | 45 (48,9) | NA [1,12; NA] | 0,553 [0,376; 0,815] 0,0027 |
| <i>Verminderter Appetit</i> | 32 (35,2) | 5,29 [3,09; NA] | 21 (22,8) | NA | 0,571 [0,325; 1,003] 0,0511 |
| <i>Hypokaliämie</i> | 22 (24,2) | NA | 21 (22,8) | NA | 0,808 [0,441; 1,483] 0,4922 |
| <i>Hypomagnesiämie</i> | 21 (23,1) | NA | 15 (16,3) | NA | 0,579 [0,295; 1,133] 0,1107 |
| <i>Hypo-phosphatämie</i> | 17 (18,7) | NA | 7 (7,6) | NA | 0,304 [0,124; 0,746] 0,0093 |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 44 (48,4) | 3,25 [2,83; NA] | 54 (58,7) | 1,43 [1,18; NA] | 1,362 [0,902; 2,057] 0,1414 |
| <i>Kopfschmerzen</i> | 21 (23,1) | NA | 40 (43,5) | NA [2,07; NA] | 2,066 [1,198; 3,561] 0,0091 |
| <i>Schwindel</i> | 13 (14,3) | NA | 22 (23,9) | 5,59 [5,59; NA] | 1,653 [0,824; 3,317] 0,1571 |

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

| TRANSFORM | | | | | |
|---|--------------|--|--------------|--|--|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC |
| N | 91 | | 92 | | |
| UE | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95-%-KI] | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95-%-KI] | HR ² [95-%-KI] p-Wert ³ |
| <i>Periphere sensorische Neuropathie</i> | 10 (11,0) | NA | 7 (7,6) | NA | 0,676 [0,256; 1,785] 0,4291 |
| <i>Dysgeusie</i> | 11 (12,1) | NA | 3 (3,3) | NA | 0,221 [0,061; 0,801] 0,0215 |
| <i>Tremor</i> | 1 (1,1) | NA | 11 (12,0) | NA | > 99,999 [$< 0,001$; NA] 0,9917 |
| SOC: Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Knochenkrankungen | 45 (49,5) | 3,75 [1,91; NA] | 51 (55,4) | 2,27 [1,18; NA] | 1,168 [0,775; 1,759] 0,4581 |
| <i>Rückenschmerzen</i> | 16 (17,6) | NA [6,01; NA] | 14 (15,2) | NA | 0,867 [0,417; 1,800] 0,701 |
| <i>Arthralgie</i> | 10 (11,0) | NA | 13 (14,1) | NA | 1,291 [0,552; 3,021] 0,5553 |
| <i>Knochenschmerzen</i> | 9 (9,9) | NA | 12 (13,0) | NA | 1,151 [0,480; 2,757] 0,7528 |
| <i>Myalgie</i> | 5 (5,5) | NA | 11 (12,0) | NA | 2,175 [0,753; 6,283] 0,1509 |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 41 (45,1) | 3,19 [2,89; NA] | 42 (45,7) | NA [2,17; NA] | 0,919 [0,595; 1,419] 0,7019 |
| <i>Husten</i> | 10 (11,0) | NA | 13 (14,1) | NA | 1,099 [0,477; 2,535] 0,8241 |
| <i>Dyspnoe</i> | 10 (11,0) | NA | 13 (14,1) | NA | 1,258 [0,542; 2,920] 0,5933 |
| SOC: Infektionen und parasitäre Er- krankungen | 37 (40,7) | 5,62 [3,15; NA] | 40 (43,5) | 12,06 [3,12; NA] | 1,034 [0,651; 1,641] 0,8879 |
| SOC: Untersu- chungen | 29 (31,9) | NA [4,01; NA] | 41 (44,6) | NA [1,77; NA] | 1,371 [0,849; 2,215] 0,1967 |
| SOC: Erkrankungen der Haut und des | 32 (35,2) | NA [3,15; NA] | 33 (35,9) | NA | 0,903 [0,553; 1,475] 0,6829 |

| TRANSFORM | | | | | |
|---|-----------|---|-----------|---|---|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC |
| N | 91 | | 92 | | |
| UE | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95-%-KI] | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95-%-KI] | HR ² [95-%-KI] p-Wert ³ |
| Unterhautzellgewebes | | | | | |
| SOC: Gefäßerkrankungen | 26 (28,6) | NA | 35 (38,0) | NA | 1,313 [0,788; 2,187] 0,2958 |
| <i>Hypotonie</i> | 6 (6,6) | NA | 19 (20,7) | NA | 3,027 [1,205; 7,600] 0,0184 |
| <i>Hypertonie</i> | 7 (7,7) | NA | 10 (10,9) | NA | 1,368 [0,518; 3,612] 0,5271 |
| SOC: Erkrankungen des Immunsystems | 9 (9,9) | NA | 51 (55,4) | 2,83 [1,45; NA] | 6,959 [3,414; 14,181] < 0,0001 |
| <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> | 0 | NA | 45 (48,9) | NA [1,48; NA] | NA |
| SOC: Psychiatrische Erkrankungen | 20 (22,0) | NA | 30 (32,6) | NA | 1,339 [0,757; 2,366] 0,3155 |
| <i>Schlaflosigkeit</i> | 10 (11,0) | NA | 19 (20,7) | NA | 1,668 [0,772; 3,604] 0,1931 |
| SOC: Herzerkrankungen | 22 (24,2) | NA [5,62; NA] | 21 (22,8) | NA [4,40; NA] | 0,937 [0,506; 1,734] 0,8348 |
| <i>Tachykardie</i> | 11 (12,1) | NA | 9 (9,8) | NA | 0,787 [0,317; 1,956] 0,6063 |
| SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 19 (20,9) | NA | 17 (18,5) | NA | 0,737 [0,378; 1,437] 0,3699 |
| SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 18 (19,8) | NA | 17 (18,5) | NA | 0,822 [0,420; 1,606] 0,5653 |
| SOC: Augenerkrankungen | 9 (9,9) | NA | 17 (18,5) | NA | 2,109 [0,867; 5,128] 0,0997 |
| SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 8 (8,8) | NA | 13 (14,1) | NA [4,34; NA] | 1,450 [0,593; 3,546] 0,4152 |

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

| TRANSFORM | | | | | |
|--|--------------|---|--------------|---|---|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC |
| N | 91 | | 92 | | |
| UE | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95%-KI] | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95%-KI] | HR ² [95%-KI] p-Wert ³ |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT | | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 73 (80,2) | 0,79 [0,46; 1,22] | 82 (89,1) | 0,85 [0,49; 1,08] | 1,281 [0,925; 1,775] 0,1358 |
| <i>Neutropenie</i> | 47 (51,6) | 3,02 [1,91; NA] | 75 (81,5) | 1,26 [1,15; 1,41] | 1,798 [1,243; 2,601] 0,0019 |
| <i>Thrombozytopenie</i> | 62 (68,1) | 2,17 [1,18; 2,92] | 46 (50,0) | NA [1,77; NA] | 0,601 [0,407; 0,887] 0,0105 |
| <i>Anämie</i> | 51 (56,0) | 2,79 [2,33; 3,25] | 48 (52,2) | 2,97 [2,10; NA] | 0,860 [0,576; 1,283] 0,4604 |
| <i>Lymphopenie</i> | 9 (9,9) | 9,49 [NA; NA] | 24 (26,1) | NA | 3,137 [1,406; 6,995] 0,0052 |
| <i>Febrile Neutropenie</i> | 21 (23,1) | NA | 11 (12,0) | NA | 0,428 [0,203; 0,899] 0,0251 |
| <i>Leukopenie</i> | 11 (12,1) | NA | 15 (16,3) | NA | 1,227 [0,558; 2,700] 0,6111 |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 21 (23,1) | NA | 13 (14,1) | NA | 0,510 [0,253; 1,028] 0,0597 |
| <i>Hypophosphatämie</i> | 8 (8,8) | NA | 3 (3,3) | NA | 0,277 [0,072; 1,058] 0,0604 |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 19 (20,9) | 8,25 [NA; NA] | 14 (15,2) | NA | 0,622 [0,305; 1,267] 0,1907 |
| SOC: Untersuchungen | 10 (11,0) | NA | 16 (17,4) | 9,72 [NA; NA] | 1,548 [0,691; 3,464] 0,2882 |
| <i>Thrombozytenzahl verringert</i> | 2 (2,2) | NA | 7 (7,6) | 9,72 [NA; NA] | 3,302 [0,661; 16,501] 0,1457 |
| <i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i> | 0 | NA | 6 (6,5) | 6,67 [NA; NA] | NA NA |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 13 (14,3) | NA | 7 (7,6) | NA | 0,415 [0,163; 1,056] 0,0649 |

| TRANSFORM | | | | | |
|---|-----------|--|-----------|--|--|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC |
| N | 91 | | 92 | | |
| UE | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95%-KI] | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95%-KI] | HR ² [95%-KI] p-Wert ³ |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 5 (5,5) | NA [6,01; NA] | 10 (10,9) | NA | 2,610 [0,711; 9,581] 0,1481 |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 10 (11,0) | NA | 4 (4,3) | NA | 0,302 [0,093; 0,980] 0,0462 |
| SOC: Gefäßerkrankungen | 5 (5,5) | NA | 9 (9,8) | NA | 1,439 [0,478; 4,333] 0,5171 |
| <i>Hypertonie</i> | 1 (1,1) | NA | 5 (5,4) | NA | 4,477 [0,522; 38,423] 0,1718 |
| SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 5 (5,5) | NA | 6 (6,5) | NA | 1,050 [0,318; 3,465] 0,9358 |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 5 (5,5) | NA | 6 (6,5) | NA | 0,893 [0,269; 2,969] 0,8534 |
| SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 7 (7,7) | NA | 2 (2,2) | NA | 0,206 [0,042; 1,009] 0,0514 |
| SUE nach SOC und PT | | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 14 (15,4) | NA | 15 (16,3) | NA | 1,034 [0,494, 2,163] 0,9297 |
| <i>Febrile Neutropenie</i> | 9 (9,9) | NA | 7 (7,6) | NA | 0,783 [0,287, 2,138] 0,6331 |
| <i>Neutropenie</i> | 4 (4,4) | NA | 7 (7,6) | NA | 1,521 [0,441, 5,241] 0,5067 |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 13 (14,3) | 8,25 [NA, NA] | 12 (13,0) | NA | 0,800 [0,353, 1,812] 0,5923 |

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

| TRANSFORM | | | | | |
|--|-----------|---|-----------|---|---|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC |
| N | 91 | | 92 | | |
| UE | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95-%-KI] | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95-%-KI] | HR ² [95-%-KI] p-Wert ³ |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort | 13 (14,3) | NA | 8 (8,7) | NA | 0,501 [0,205, 1,223] 0,129 |
| <i>Fieber</i> | 7 (7,7) | NA | 6 (6,5) | NA | 0,757 [0,252, 2,270] 0,6191 |
| SOC: Erkrankungen des Immunsystems | 2 (2,2) | NA | 12 (13,0) | NA | 5,906 [1,317, 26,480] 0,0203 |
| <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> | 0 | NA | 12 (13,0) | NA | NA NA |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 8 (8,8) | NA | 2 (2,2) | NA | 0,182 [0,037, 0,895] 0,0361 |
| SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 7 (7,7) | NA | 1 (1,1) | NA | 0,107 [0,013, 0,880] 0,0376 |
| <i>Akute Nierenschädigung</i> | 5 (5,5) | NA | 0 | NA | NA NA |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 2 (2,2) | NA | 5 (5,4) | NA | 4,437 [0,517, 38,102] 0,1744 |

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population
n = Anzahl der Patient:innen mit einem UE; n (%) = Anteil der Patient:innen mit UE; N: Anzahl der Patient:innen gesamt

¹ Mediane Zeit nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95-%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley

² Cox-Modell stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3); HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

³ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Modell stratifiziert: nach bestes Gesamtansprechen (overall response, OR) auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3).

Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (complete response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht verfügbar (not available); PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)

Auf SOC/PT-Ebene zeigen sich ähnliche Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für Liso-Cel und SoC. Es bestehen zwar einzelne signifikante Unterschiede in SOC und PT, Vor- und Nachteile sind aber in beiden Studienarmen ausgeglichen.

UESI

Tabelle 4-70: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – UESI

| TRANSFORM | | | | | |
|--|-----------|--|-----------|--|--|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC |
| N | 91 | | 92 | | |
| UE | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95-%-KI] | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95-%-KI] | HR ² [95-%-KI] p-Wert ³ |
| Jegliche UESI | | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | N.A. | 45 (48,9) | N.A. [1,48; N.A.] | N.A. |
| Neurologische Toxizität | 57 (62,6) | 2,69 [1,18; 3,12] | 59 (64,1) | 1,31 [1,08; 2,37] | 1,070 [0,735; 1,557] 0,7253 |
| Infusionsbezogene Reaktion | 4 (4,4) | N.A. | 7 (7,6) | N.A. | 1,628 [0,472; 5,616] 0,4406 |
| Makrophagen-Aktivierungssyndrom | 0 | N.A. | 1 (1,1) | N.A. | N.A. |
| Tumorlysesyndrom | 2 (2,2) | N.A. | 0 | N.A. | N.A. |
| Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | 3 (3,3) | N.A. | 40 (43,5) | N.A. [2,56; N.A.] | 12,872 [3,978; 41,651] < 0,0001 |
| Hypogammaglobulinämie | 3 (3,3) | N.A. | 10 (10,9) | 6,80 [4,57; N.A.] | 2,810 [0,711; 11,104] 0,1405 |
| Sekundäre primäre Malignität | 1 (1,1) | N.A. | 1 (1,1) | 9,49 [N.A.; N.A.] | < 0,001 [< 0,001; N.A.] 0,9984 |
| COVID-19-Ereignisse | 1 (1,1) | N.A. | 2 (2,2) | N.A. | 1,252 [0,109; 14,319] 0,8565 |
| Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) | | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | N.A. | 1 (1,1) | N.A. | N.A. |
| Neurologische Toxizität | 8 (8,8) | N.A. [6,01; N.A.] | 12 (13,0) | N.A. | 2,060 [0,719; 5,902] 0,1782 |

| TRANSFORM | | | | | |
|--|-----------|---|-----------|---|---|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC |
| N | 91 | | 92 | | |
| UE | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95-%-KI] | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95-%-KI] | HR ² [95-%-KI] p-Wert ³ |
| Infusions-bezogene Reaktion | 0 | N.A. | 2 (2,2) | N.A. | N.A. |
| Makrophagen-Aktivierungssyndrom | 0 | N.A. | 0 | N.A. | N.A. |
| Tumorlyse-syndrom | 1 (1,1) | N.A. | 0 | N.A. | N.A. |
| Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | 3 (3,3) | N.A. | 40 (43,5) | N.A. [2,56; N.A.] | 12,872 [3,978; 41,651] < 0,0001 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | N.A. | 1 (1,1) | N.A. [4,40; N.A.] | N.A. |
| Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | 19 (20,9) | 8,25 [N.A.; N.A.] | 14 (15,2) | N.A. | 0,622 [0,305; 1,267] 0,1907 |
| Sekundäre Malignität | 1 (1,1) | N.A. | 1 (1,1) | 9,49 [N.A.; N.A.] | < 0,001 [< 0,001; N.A.] 0,9984 |
| COVID-19-Ereignisse | 0 | N.A. | 2 (2,2) | N.A. | N.A. |
| Schwerwiegende UESI | | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | N.A. | 12 (13,0) | N.A. | N.A. |
| Neurologische Toxizität | 5 (5,5) | N.A. | 5 (5,4) | N.A. | 1,521 [0,362; 6,394] 0,5673 |
| Infusions-bezogene Reaktion | 0 | N.A. | 1 (1,1) | N.A. | N.A. |
| Makrophagen-Aktivierungssyndrom | 0 | N.A. | 0 | N.A. | N.A. |
| Tumorlyse-syndrom | 0 | N.A. | 0 | N.A. | N.A. |
| Länger anhaltende Zytopenie | 0 | N.A. | 0 | N.A. | N.A. |

| TRANSFORM | | | | | |
|--|-----------|--|-----------|--|--|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC |
| N | 91 | | 92 | | |
| UE | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95%-KI] | n (%) | Mediane Zeit bis zum UE in Monaten ¹ [95%-KI] | HR ² [95%-KI] p-Wert ³ |
| (CTCAE Grad ≥ 3) | | | | | |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | N.A. | 0 | N.A. | N.A. |
| Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | 13 (14,3) | 8,25 [N.A.; N.A.] | 10 (10,9) | N.A. | 0,638 [0,270; 1,508] 0,3054 |
| Sekundäre Malignität | 1 (1,1) | N.A. | 1 (1,1) | 9,49 [N.A.; N.A.] | < 0,001 [< 0,001; N.A.] 0,9984 |
| COVID-19-Ereignisse | 0 | N.A. | 2 (2,2) | N.A. | N.A. |

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population
n = Anzahl der Patient:innen mit einem UE; n (%) = Anteil der Patient:innen mit UE; N: Anzahl der Patient:innen gesamt

¹ Mediane Zeit nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley

² Cox-Modell stratifiziert nach: bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3); HR ist Liso-Cel vs. SoC

³ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Modell stratifiziert: nach bestes Gesamtansprechen (overall response, OR) auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3).

Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (complete response); KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht verfügbar (not available); PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PR: partielles Ansprechen (partial response); PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SoC: Therapiestandard (Standard of Care); UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Ereigniszeitanalyse der UESI bestehen bei dem UESI Länger anhaltende Zytopenie zuungunsten von Liso-Cel. Gemäß der Definition handelt es sich bei dem UESI Länger anhaltende Zytopenie um eine Gruppierung von Ereignissen des CTCAE Grads ≥ 3 . Somit sind die entsprechenden Ergebnisse aus der Auswertungen jeglicher UESI und schwerer UESI (CTCAE Grad ≥ 3) identisch. Länger anhaltende Zytopenien bei Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt wurden, reduzierten sich jedoch für die Mehrheit der Patient:innen innerhalb von ca. 2 Monaten nach der CAR-T-Zellinfusion auf Grad ≤ 2 [5]. Zudem führten die Länger anhaltenden Zytopenien nicht zu einer höheren Rate an schweren Infektionen im Vergleich zum SoC.

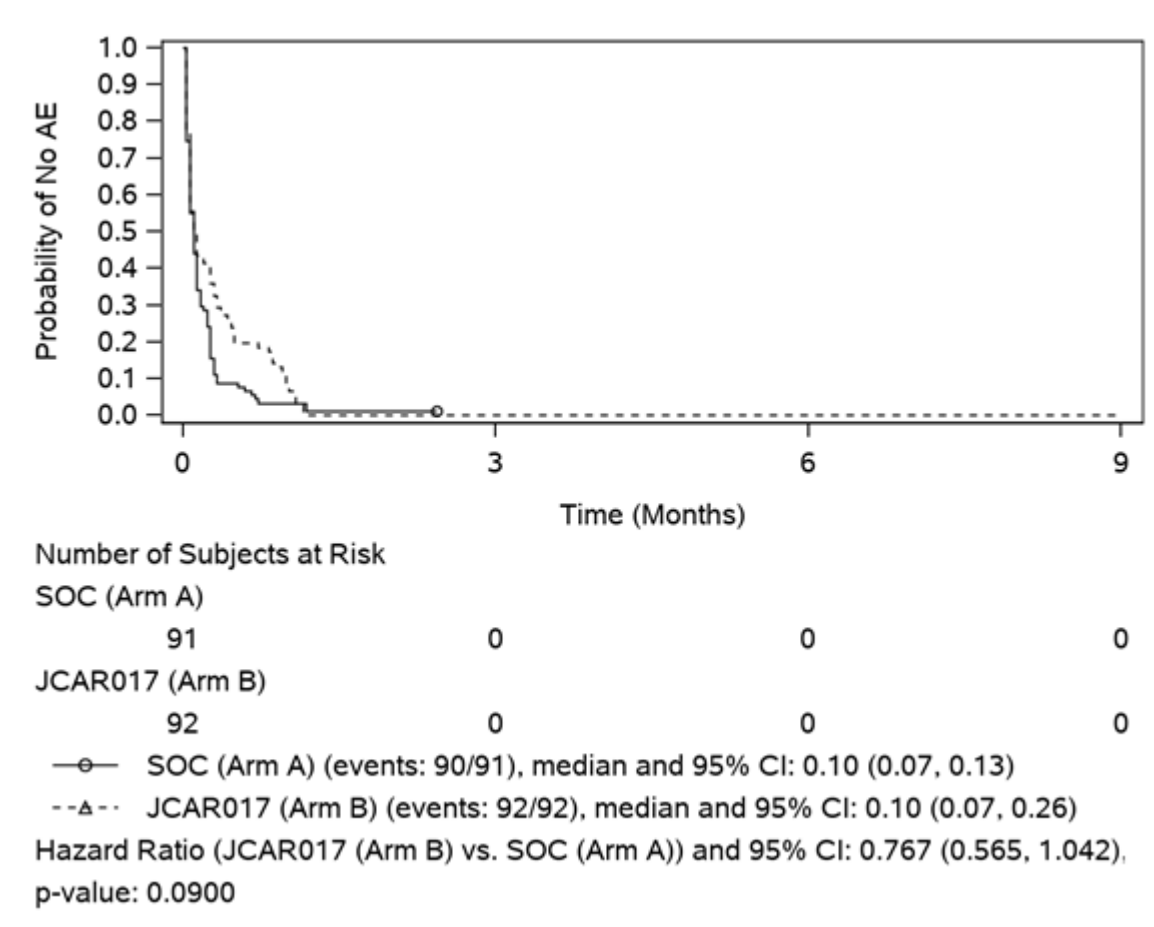
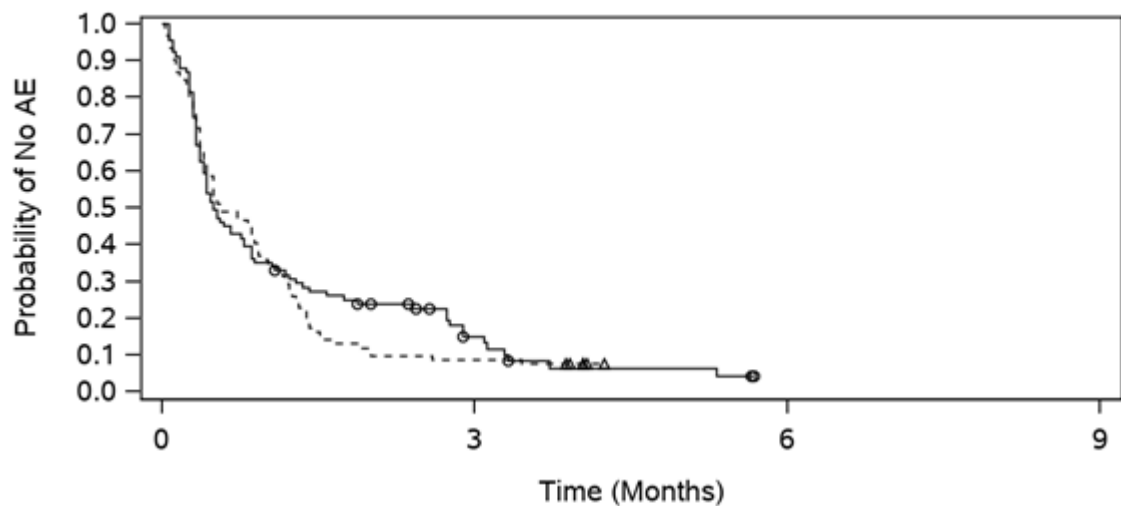


Abbildung 4-65: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.



Number of Subjects at Risk

SOC (Arm A)

| | | | |
|----|---|---|---|
| 91 | 9 | 0 | 0 |
|----|---|---|---|

JCAR017 (Arm B)

| | | | |
|----|---|---|---|
| 92 | 8 | 0 | 0 |
|----|---|---|---|

—○— SOC (Arm A) (events: 81/91), median and 95% CI: 0.49 (0.39, 0.79)

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 85/92), median and 95% CI: 0.56 (0.43, 0.92)

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: 1.172 (0.856, 1.606),

p-value: 0.3216

Abbildung 4-66: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

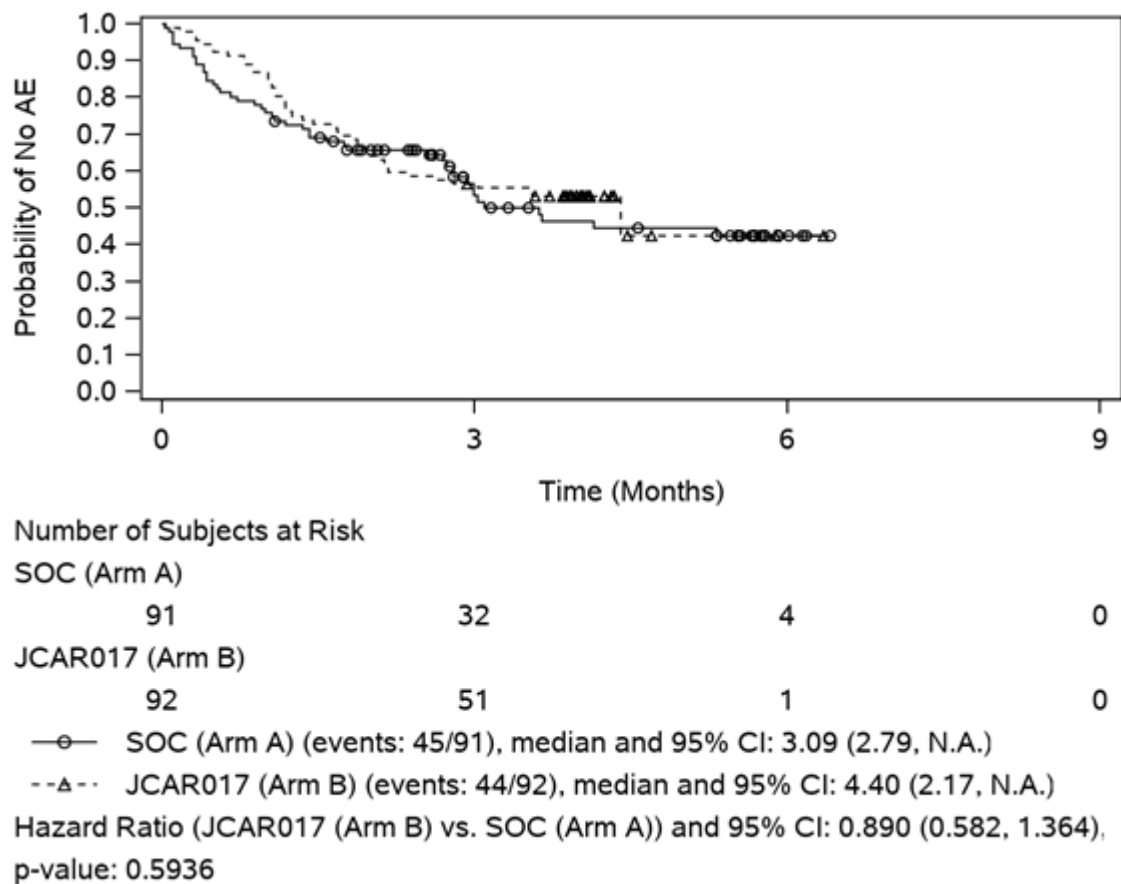


Abbildung 4-67: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – SUE

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

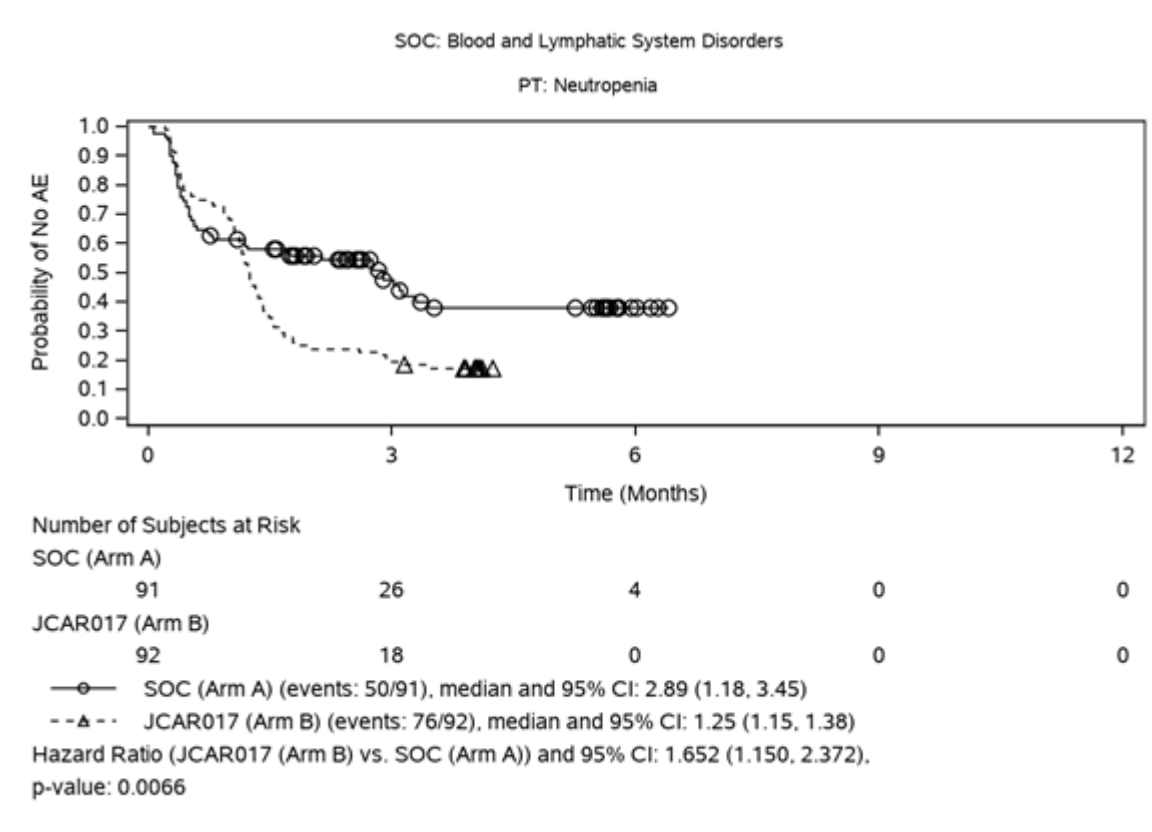


Abbildung 4-68: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Neutropenie)

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

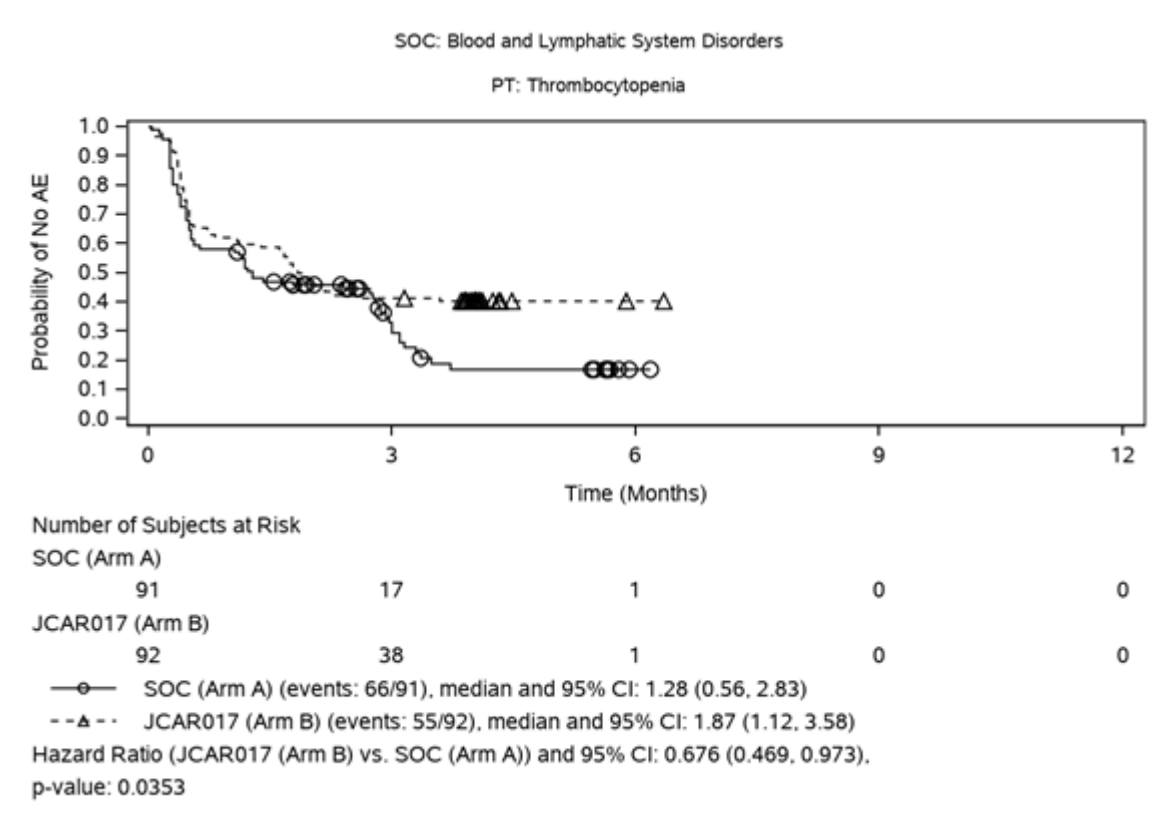


Abbildung 4-69: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Thrombozytopenie)

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

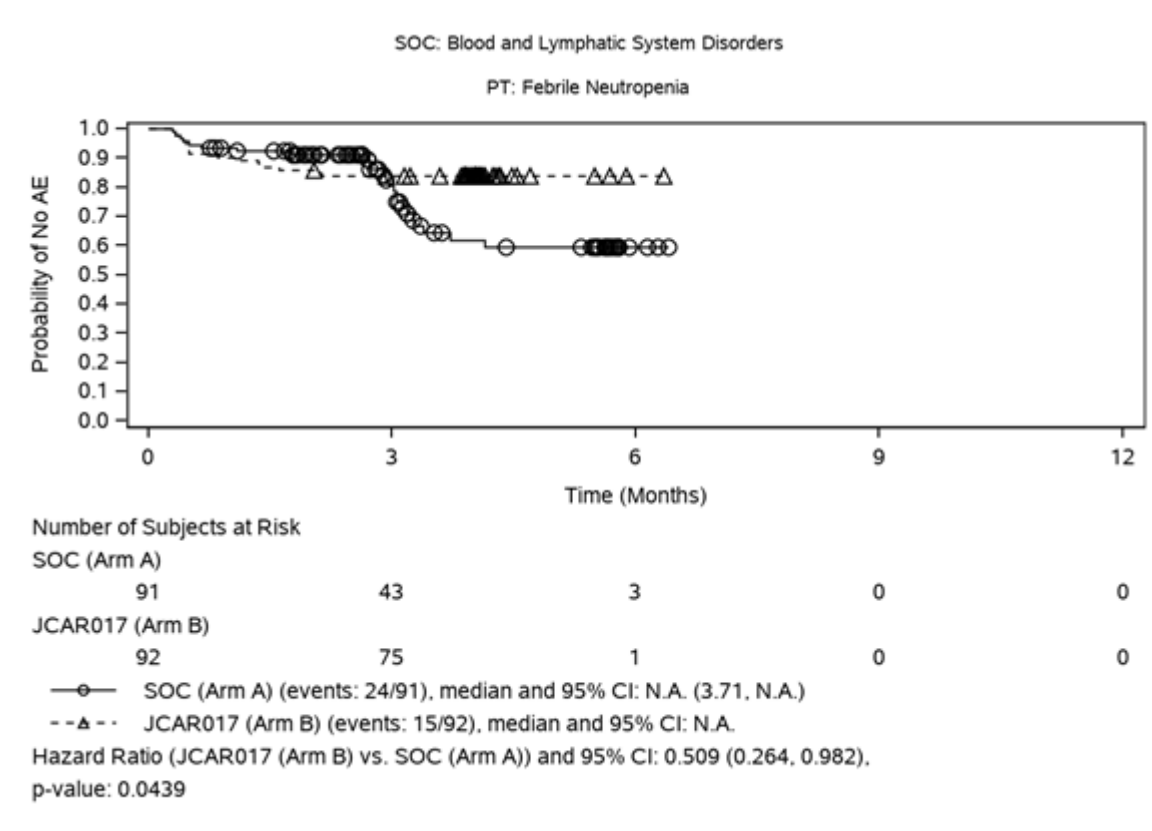


Abbildung 4-70: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Febrile Neutropenie)

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

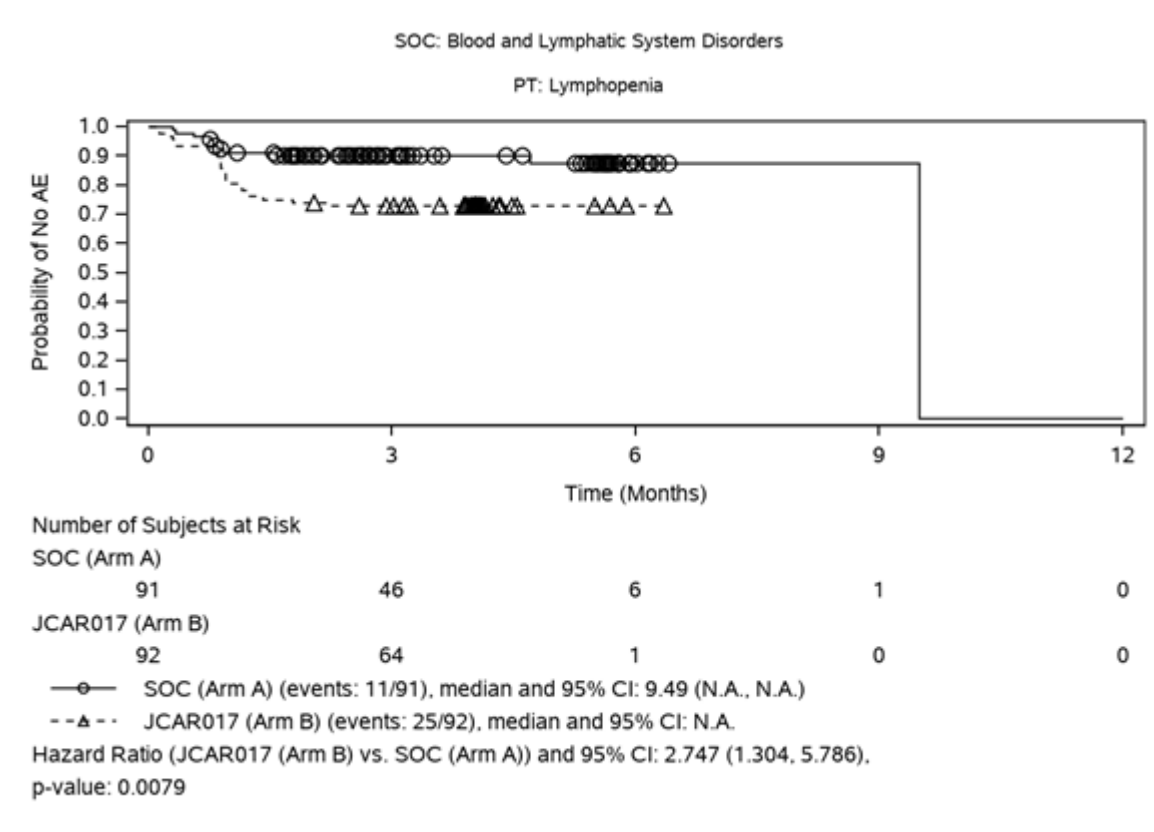


Abbildung 4-71: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Lymphopenie)

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

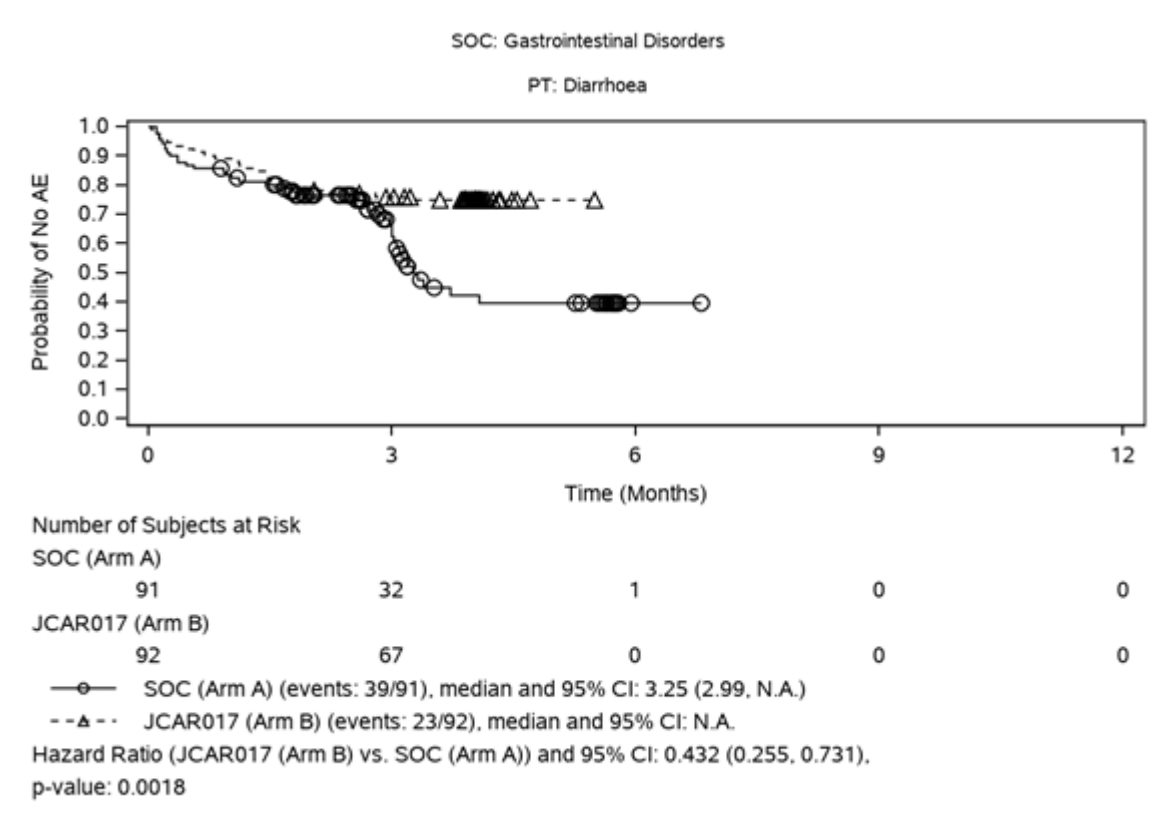


Abbildung 4-72: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PT: Durchfall)

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

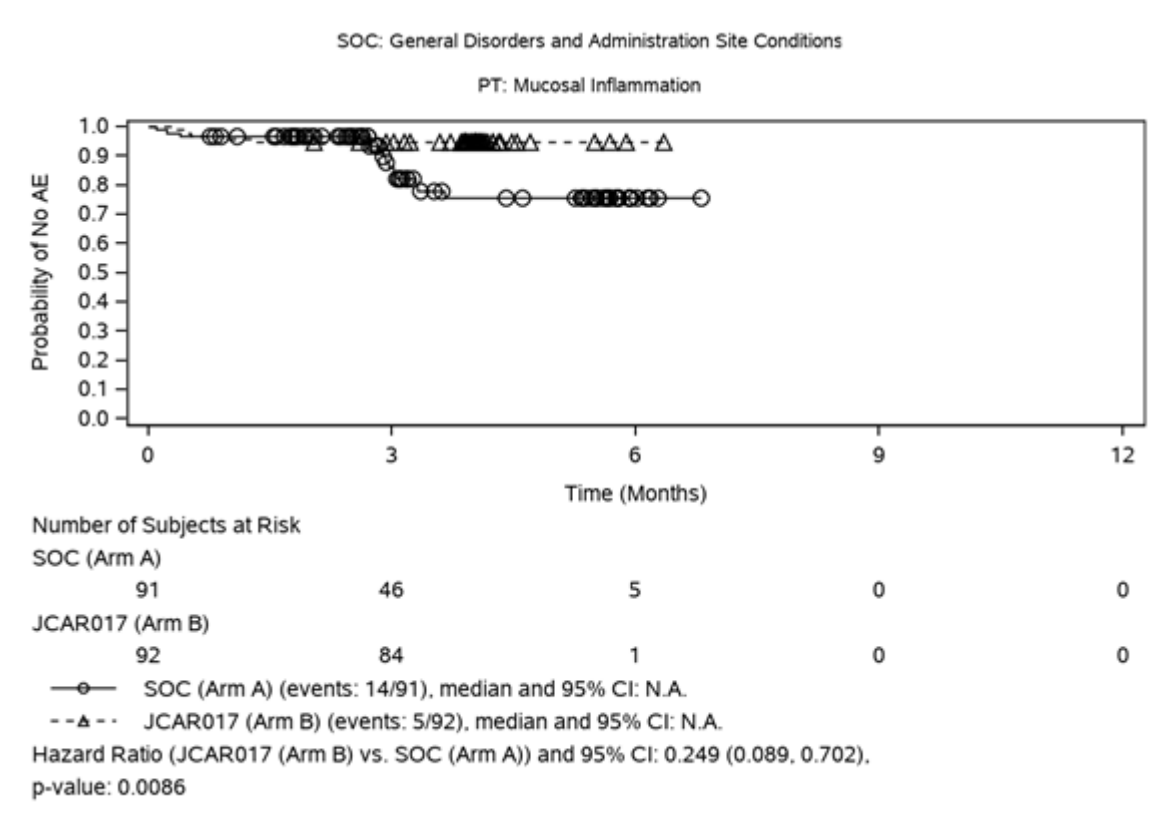


Abbildung 4-73: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT: Schleimhautentzündung)

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

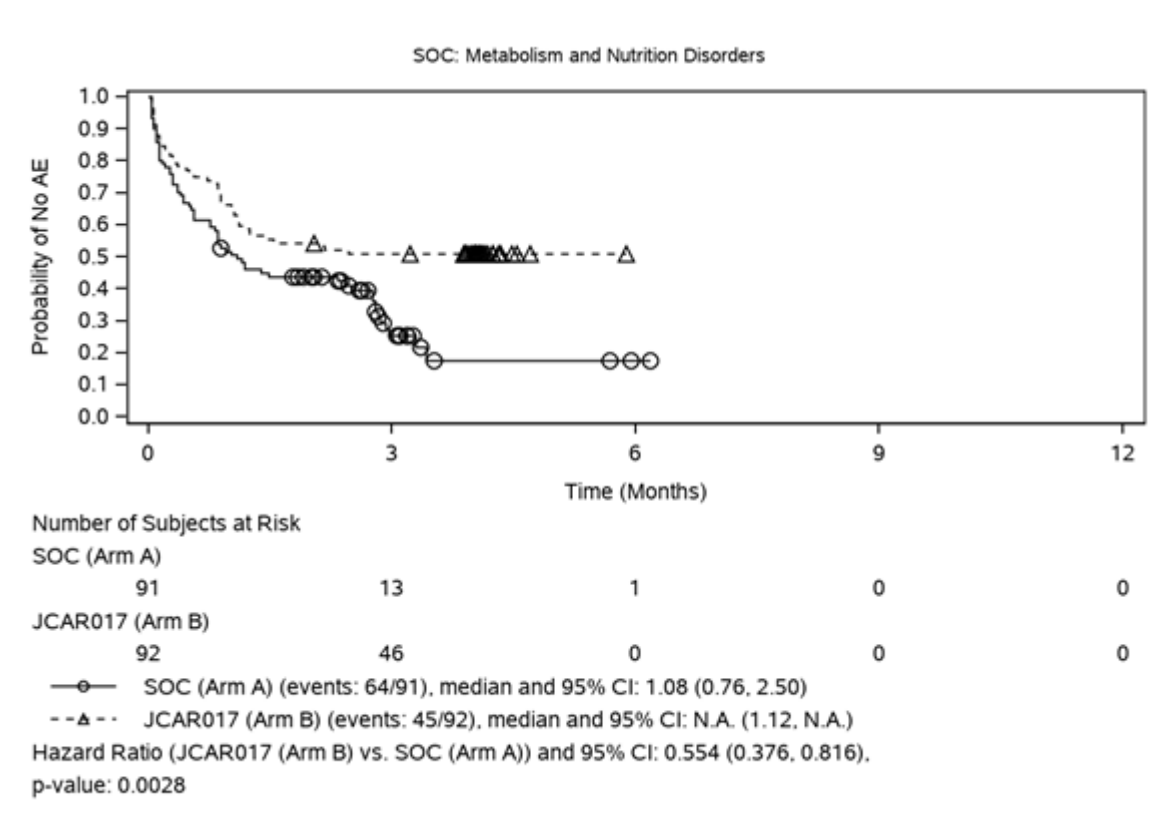


Abbildung 4-74: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

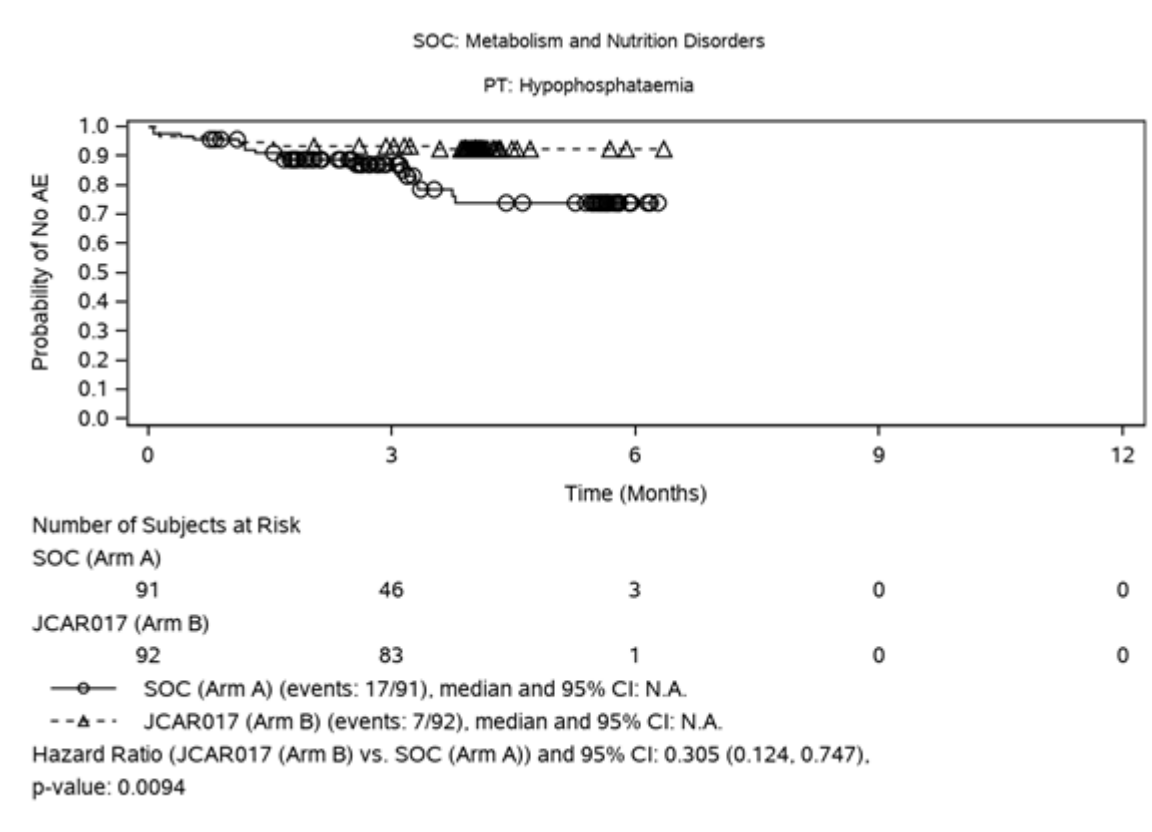


Abbildung 4-75: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (PT: Hypophosphatämie)

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

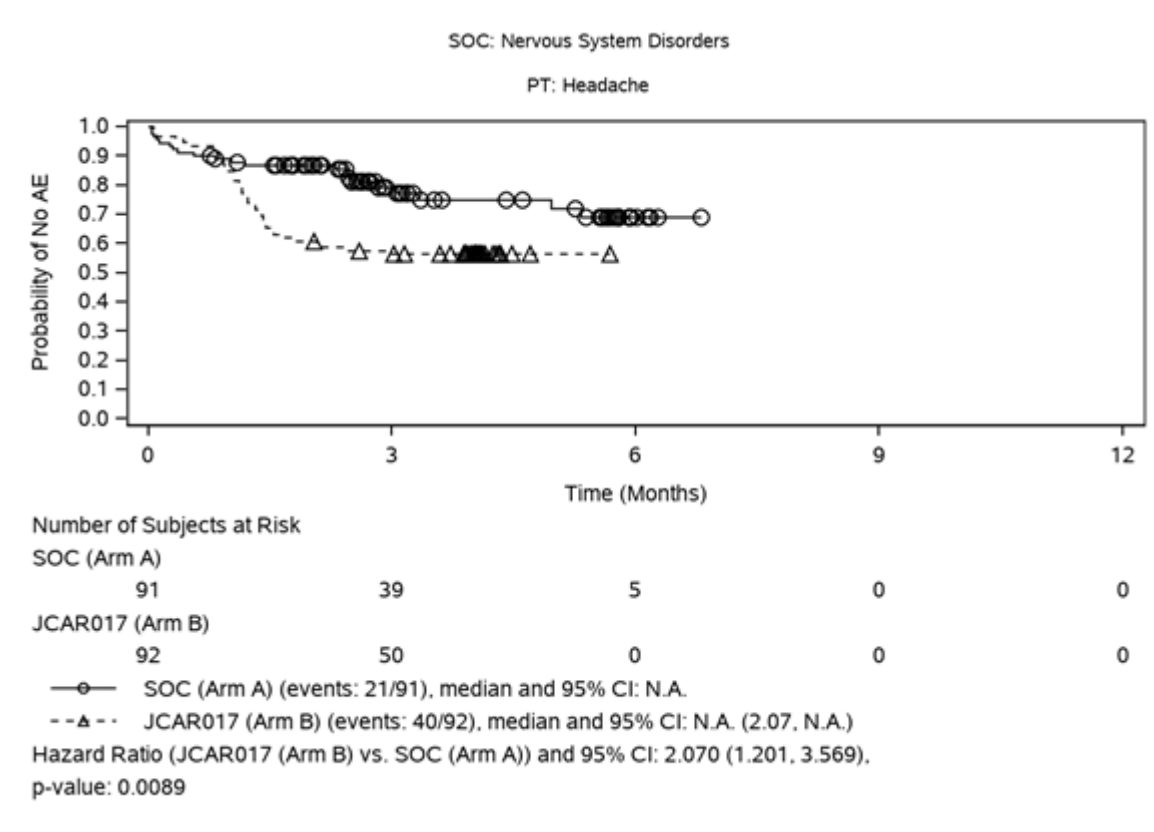


Abbildung 4-76: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Nervensystems (PT: Kopfschmerzen)

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

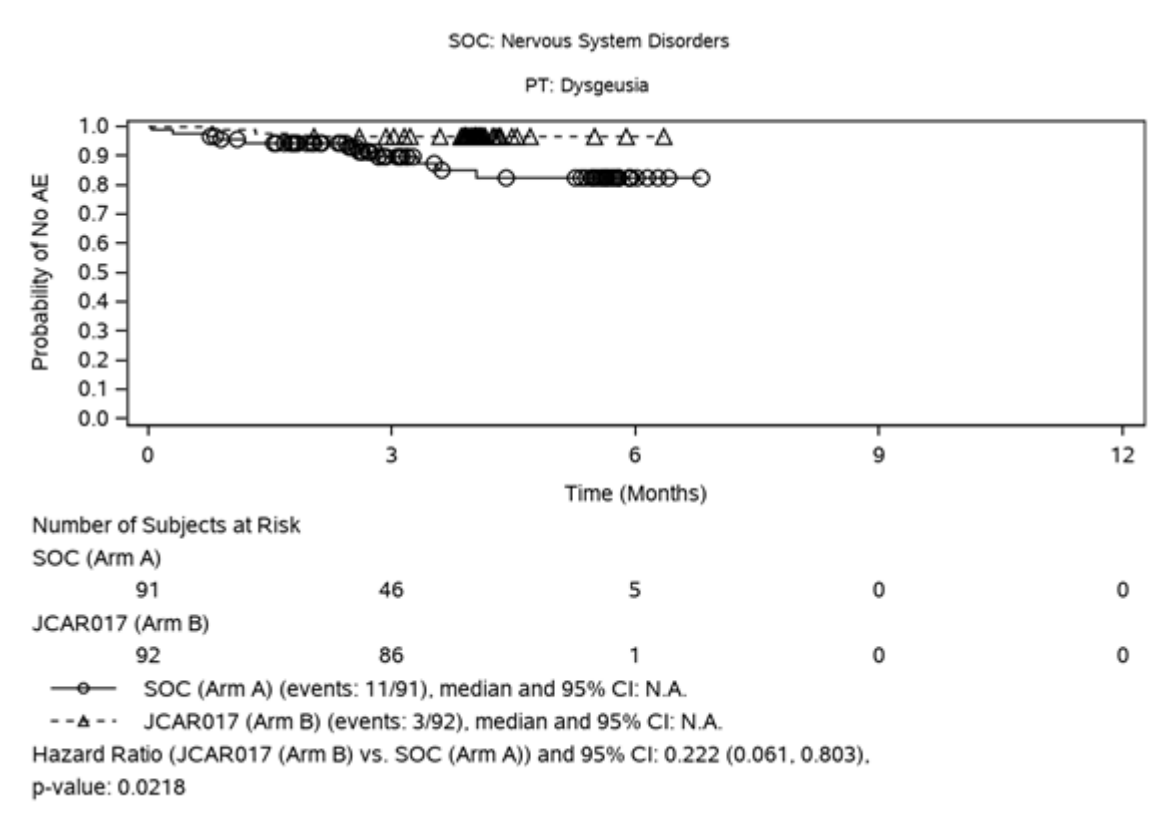


Abbildung 4-77: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Nervensystems (PT: Dysgeusia)

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

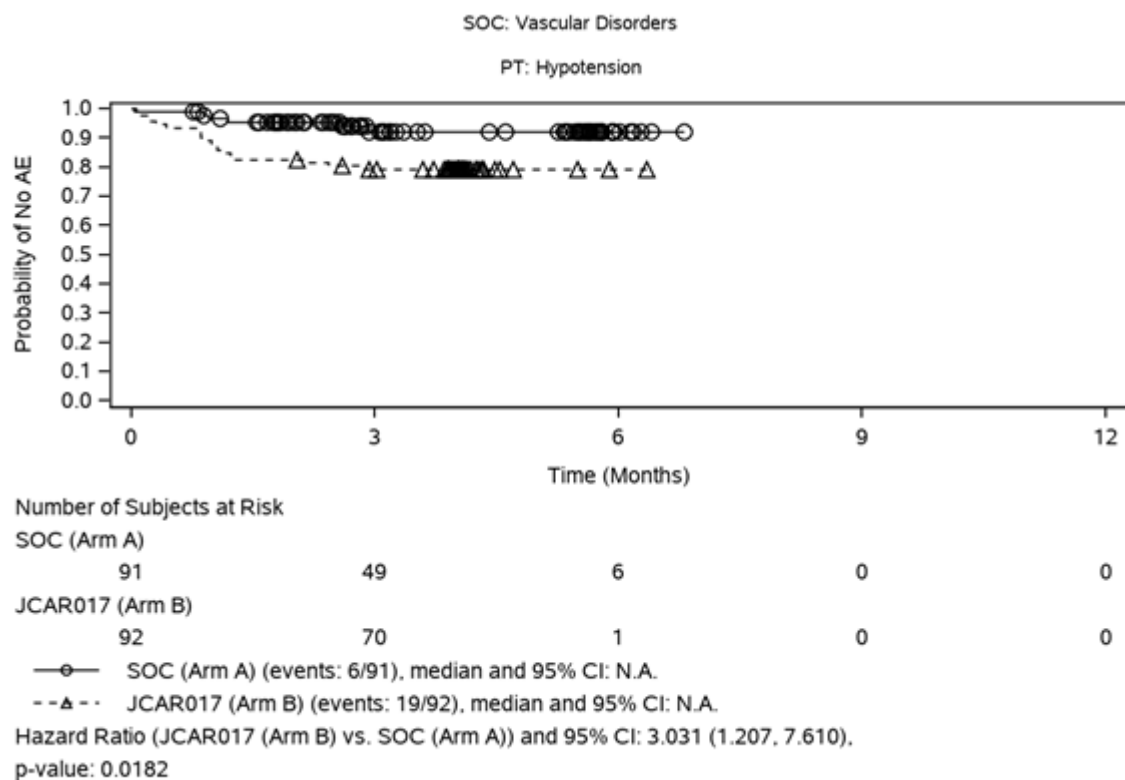


Abbildung 4-78: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Gefäßerkrankungen (PT: Hypotonie)

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

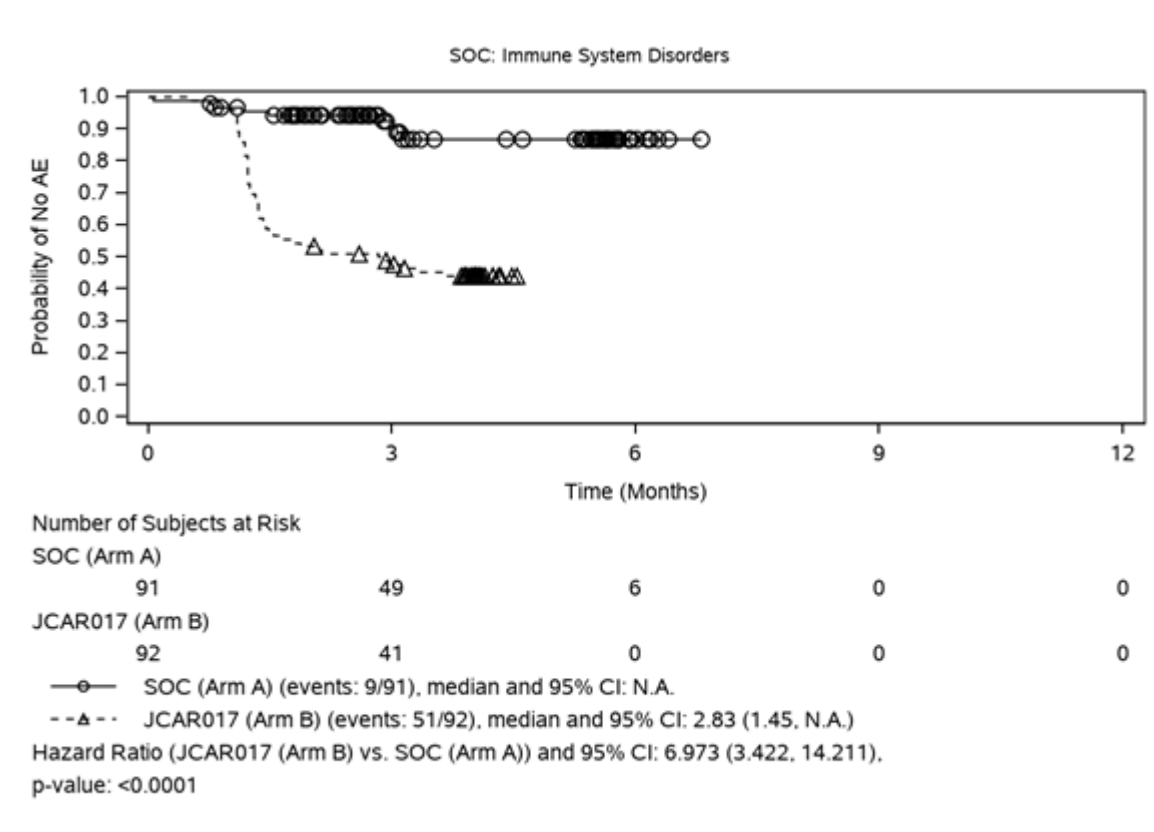


Abbildung 4-79 Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Immunsystems

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

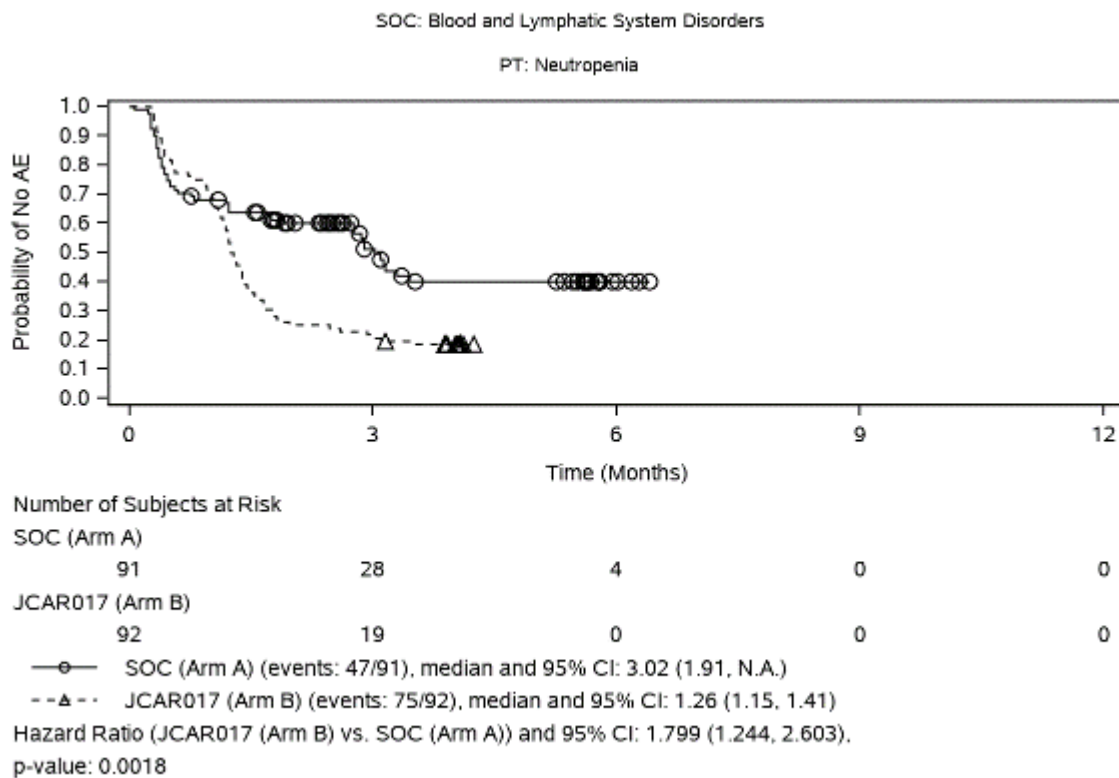


Abbildung 4-80: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Neutropenie)

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

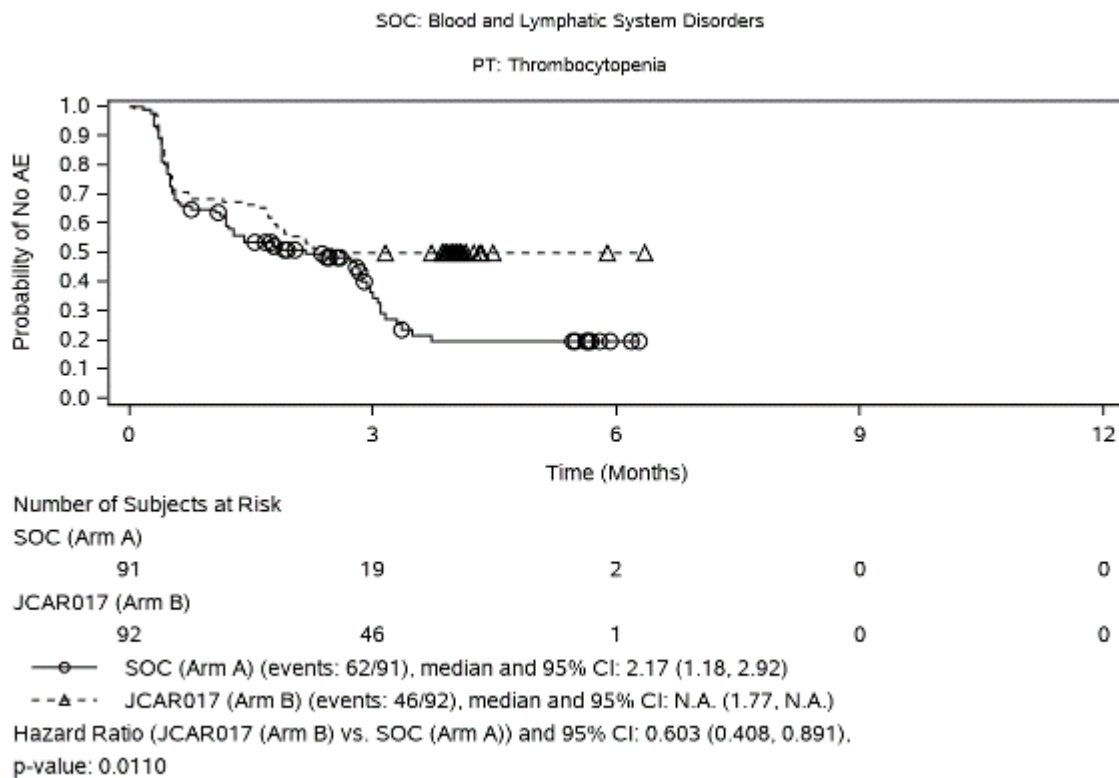


Abbildung 4-81: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Thrombozytopenie)

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

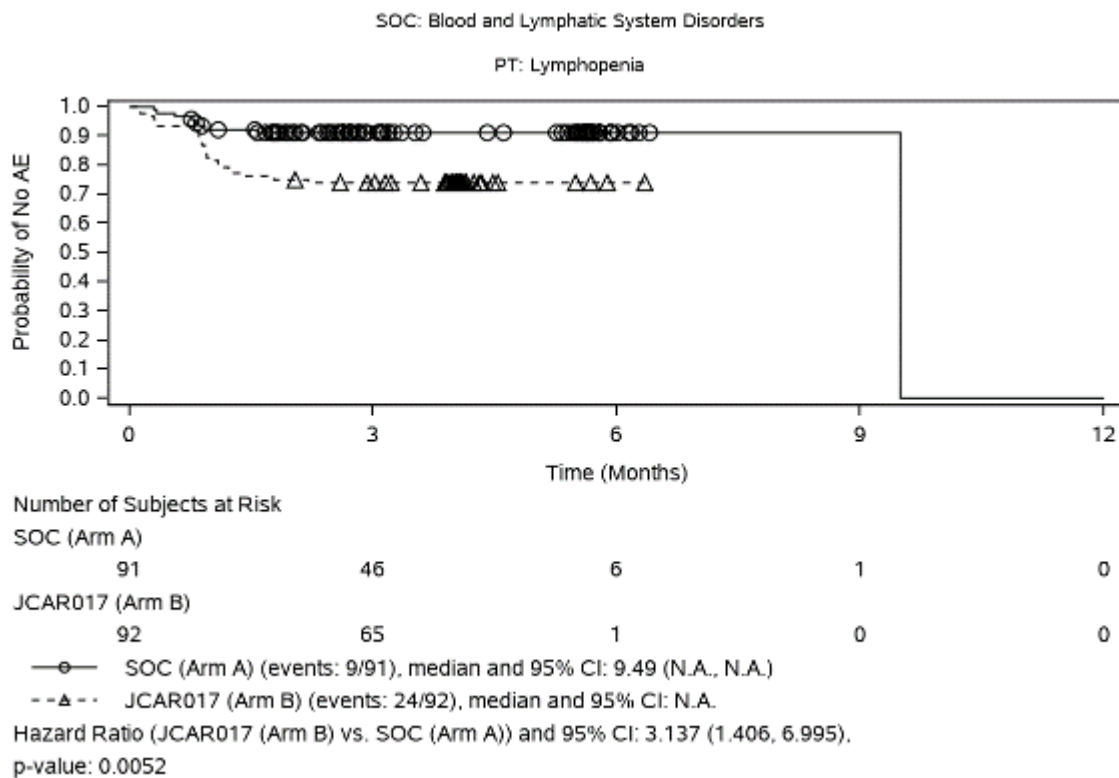


Abbildung 4-82: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Lymphopenie)

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

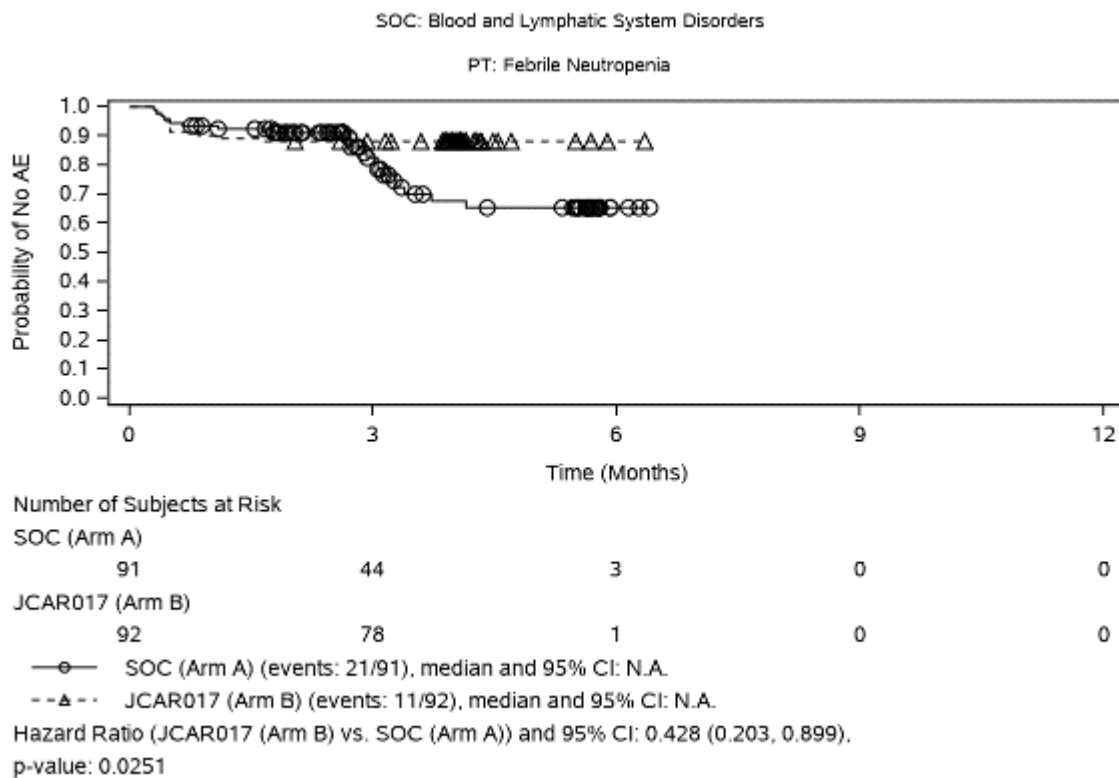


Abbildung 4-83: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Febrile Neutropenie)

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

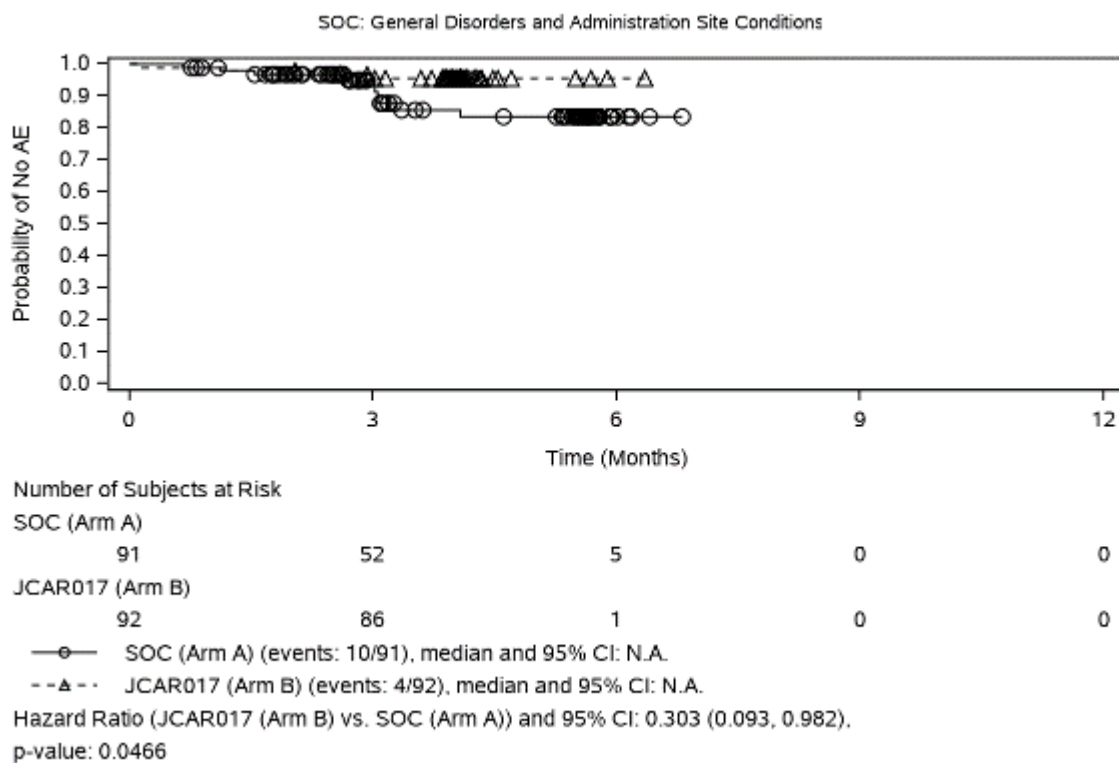


Abbildung 4-84: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach signifikanten SOC/PT – SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

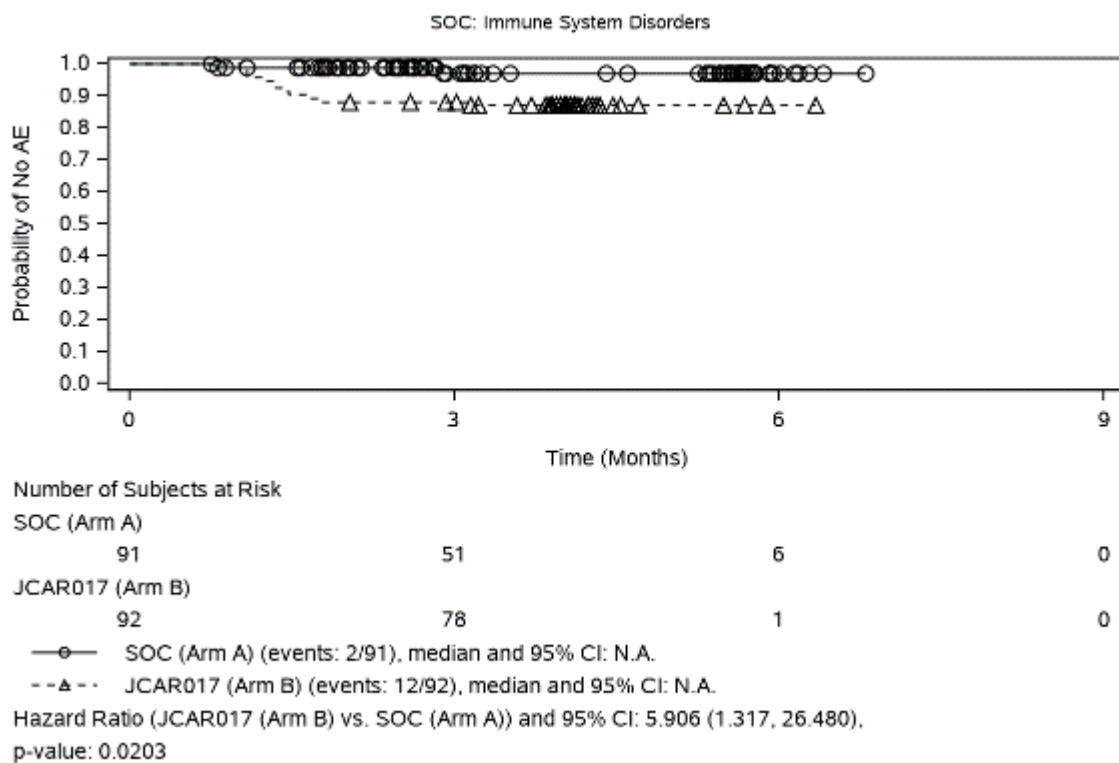


Abbildung 4-85: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – SUE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Immunsystems

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

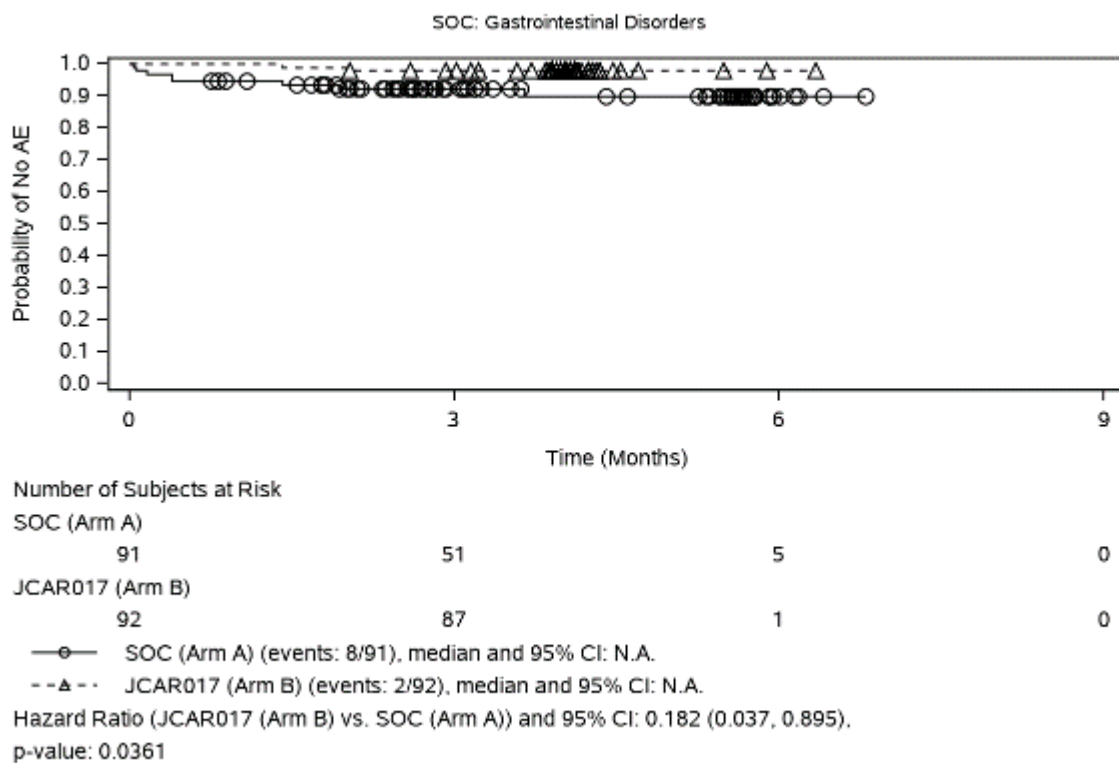


Abbildung 4-86: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – SUE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

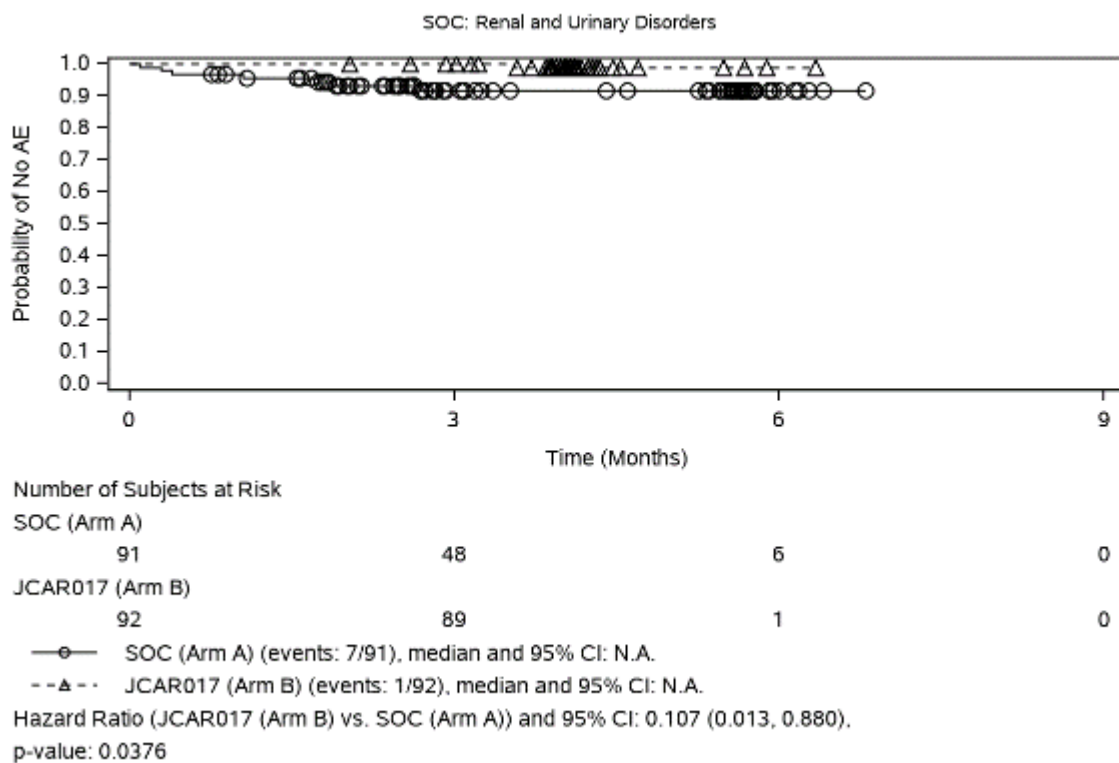
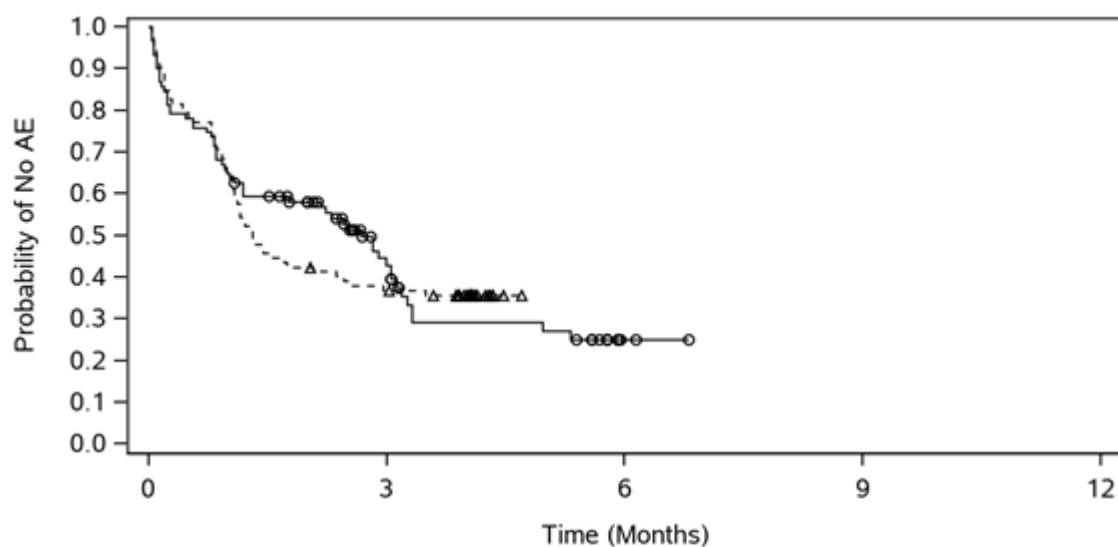


Abbildung 4-87: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – SUE nach signifikanten SOC/PT – SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.



Number of Subjects at Risk

SOC (Arm A)

| | | | | |
|----|----|---|---|---|
| 91 | 25 | 2 | 0 | 0 |
|----|----|---|---|---|

JCAR017 (Arm B)

| | | | | |
|----|----|---|---|---|
| 92 | 33 | 0 | 0 | 0 |
|----|----|---|---|---|

—○— SOC (Arm A) (events: 57/91), median and 95% CI: 2.69 (1.18, 3.12)

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 59/92), median and 95% CI: 1.31 (1.08, 2.37)

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: 1.070 (0.735, 1.557),

p-value: 0.7253

Abbildung 4-88: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – jegliche UESI: Neurologische Toxizität

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

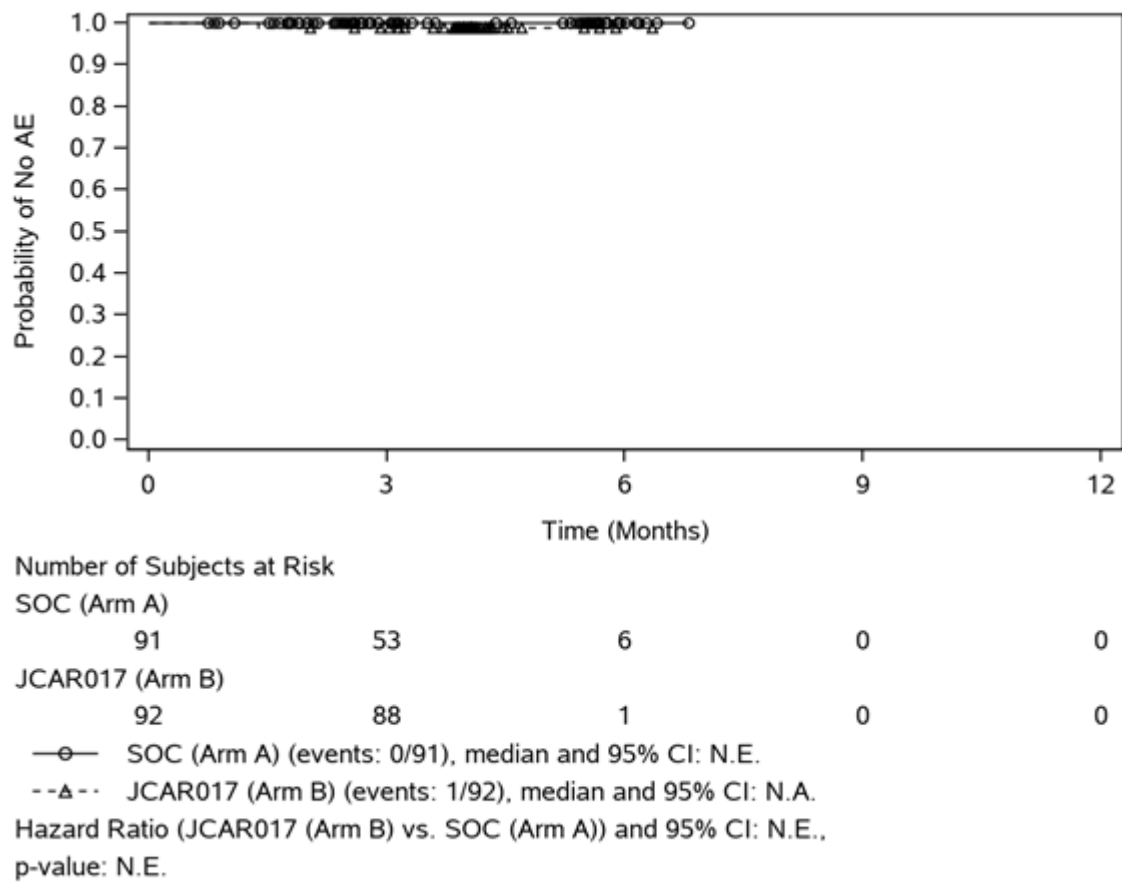


Abbildung 4-89: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – jegliche UESI: Makrophagenaktivierungssyndrom

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.

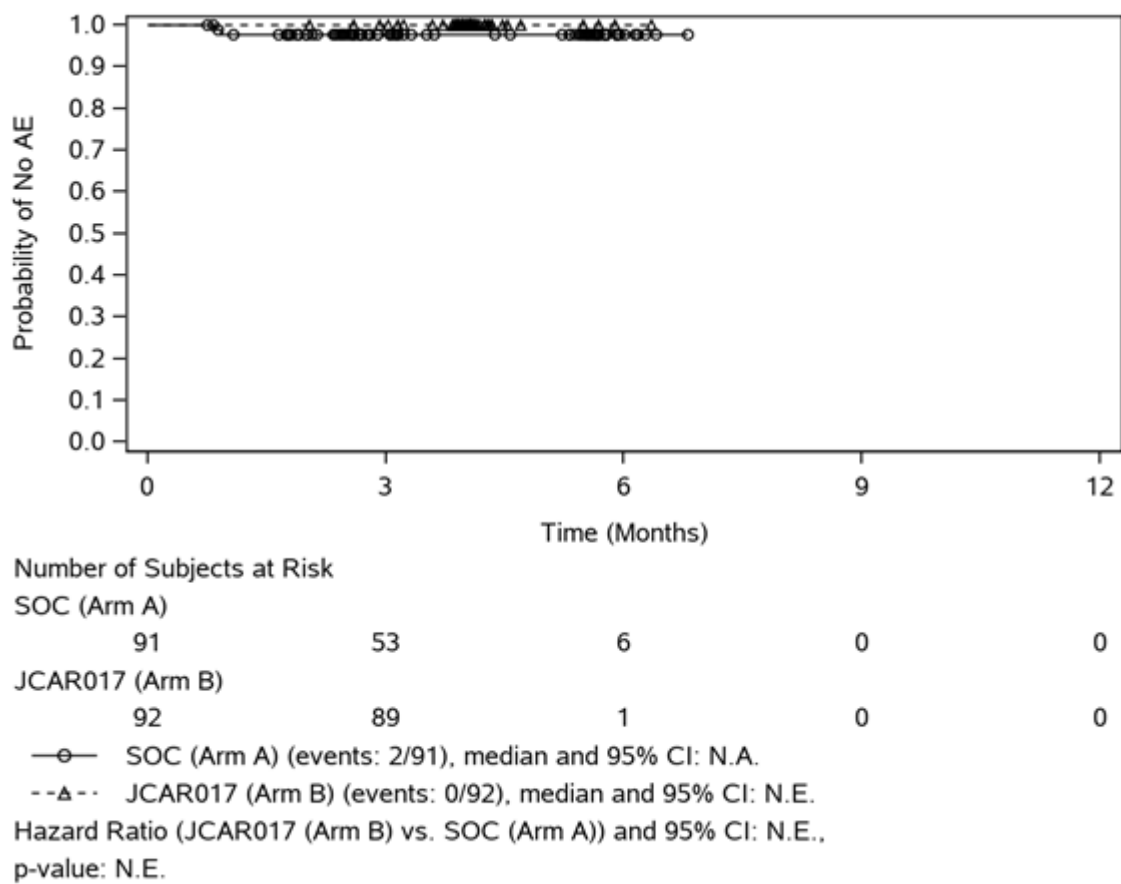
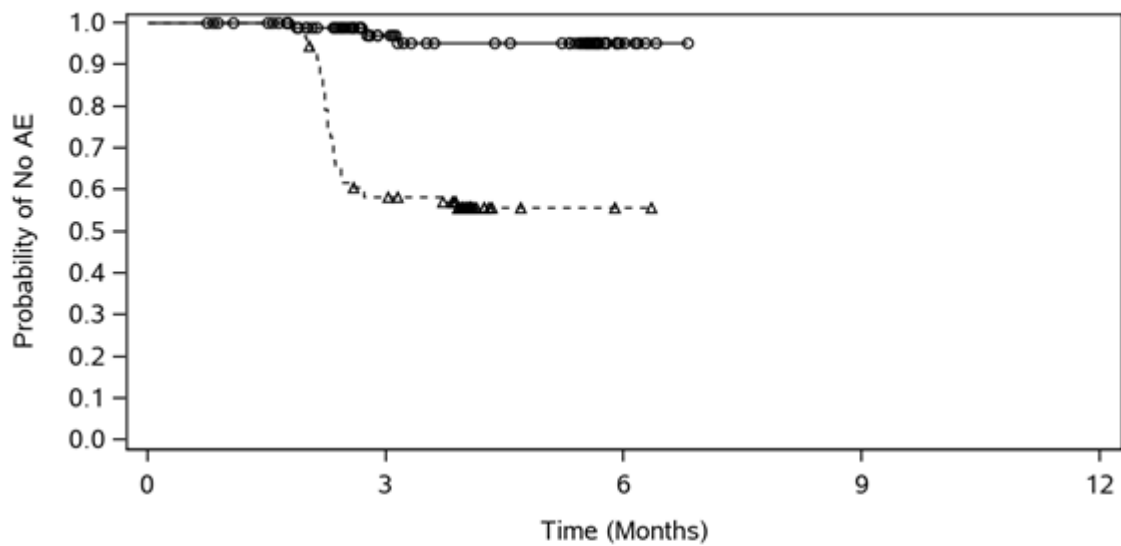


Abbildung 4-90: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – jegliche UESI: Tumorlysesyndrom

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3.



Number of Subjects at Risk

SOC (Arm A)

| | | | | |
|----|----|---|---|---|
| 91 | 52 | 6 | 0 | 0 |
|----|----|---|---|---|

JCAR017 (Arm B)

| | | | | |
|----|----|---|---|---|
| 92 | 52 | 1 | 0 | 0 |
|----|----|---|---|---|

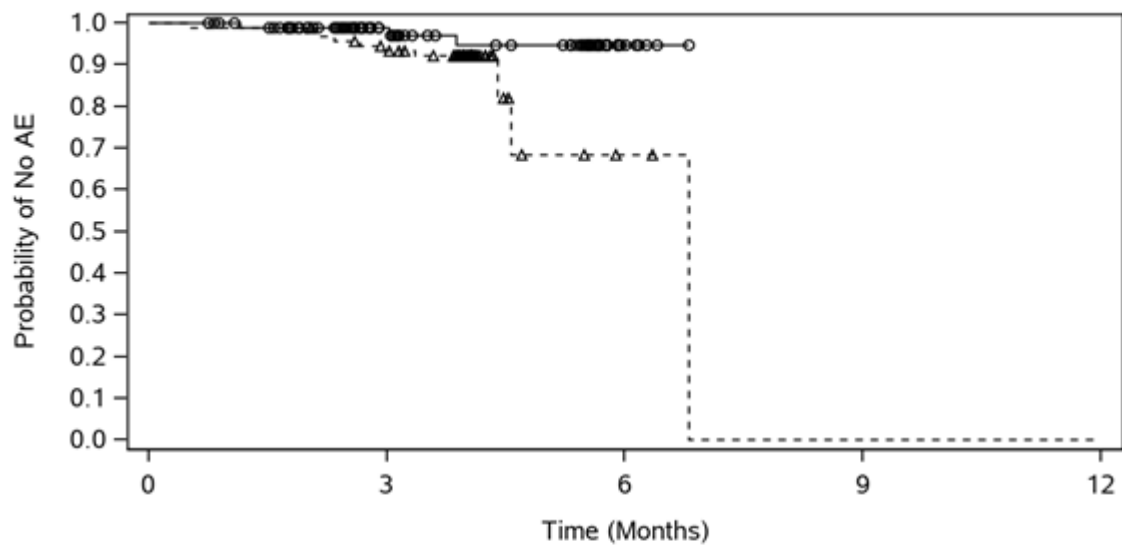
—○— SOC (Arm A) (events: 3/91), median and 95% CI: N.A.

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 40/92), median and 95% CI: N.A. (2.56, N.A.)

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: 12.872 (3.978, 41.651),

p-value: <0.0001

Abbildung 4-91: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – jegliche UESI: Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3



Number of Subjects at Risk

SOC (Arm A)

| | | | | |
|----|----|---|---|---|
| 91 | 52 | 6 | 0 | 0 |
|----|----|---|---|---|

JCAR017 (Arm B)

| | | | | |
|----|----|---|---|---|
| 92 | 83 | 2 | 0 | 0 |
|----|----|---|---|---|

—○— SOC (Arm A) (events: 3/91), median and 95% CI: N.A.

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 10/92), median and 95% CI: 6.80 (4.57, N.A.)

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: 2.810 (0.711, 11.104),

p-value: 0.1405

Abbildung 4-92: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – jegliche UESI: Hypogammaglobulinämie

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

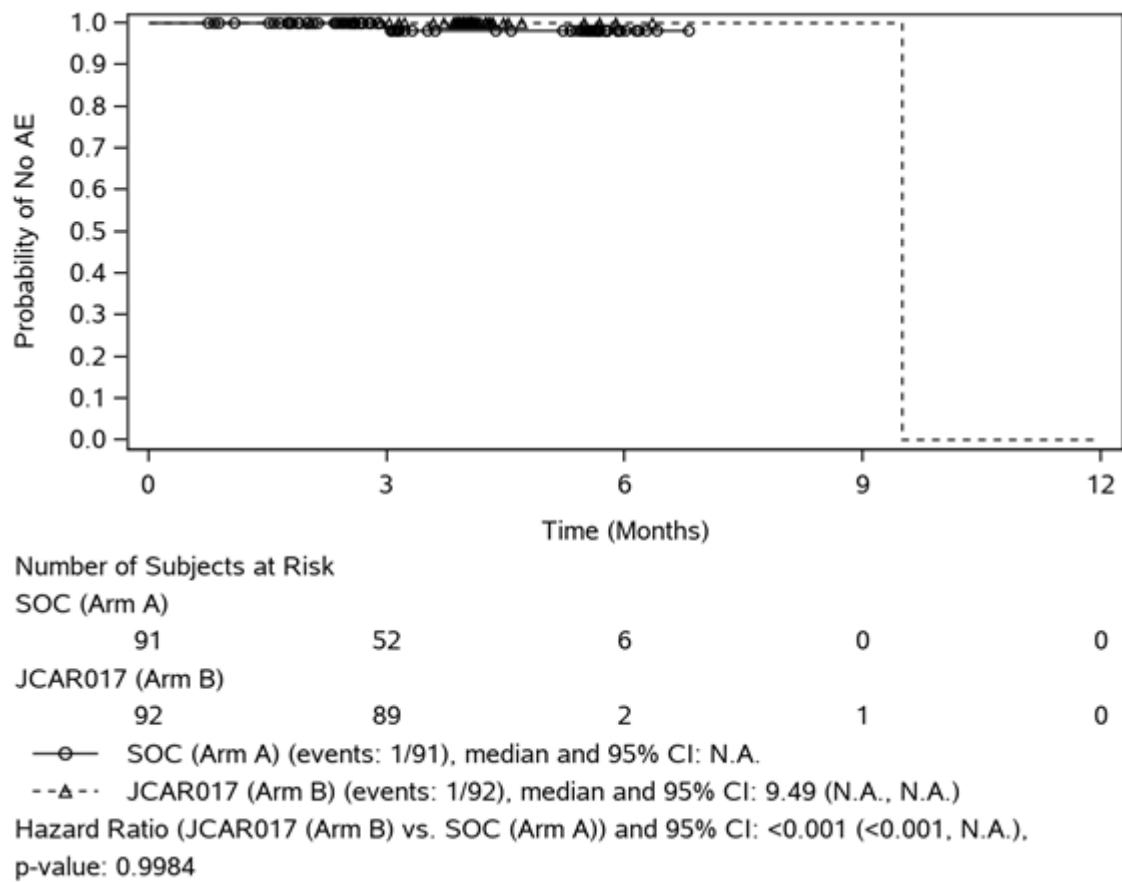


Abbildung 4-93: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – jegliche UESI: Sekundäre Malignität

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

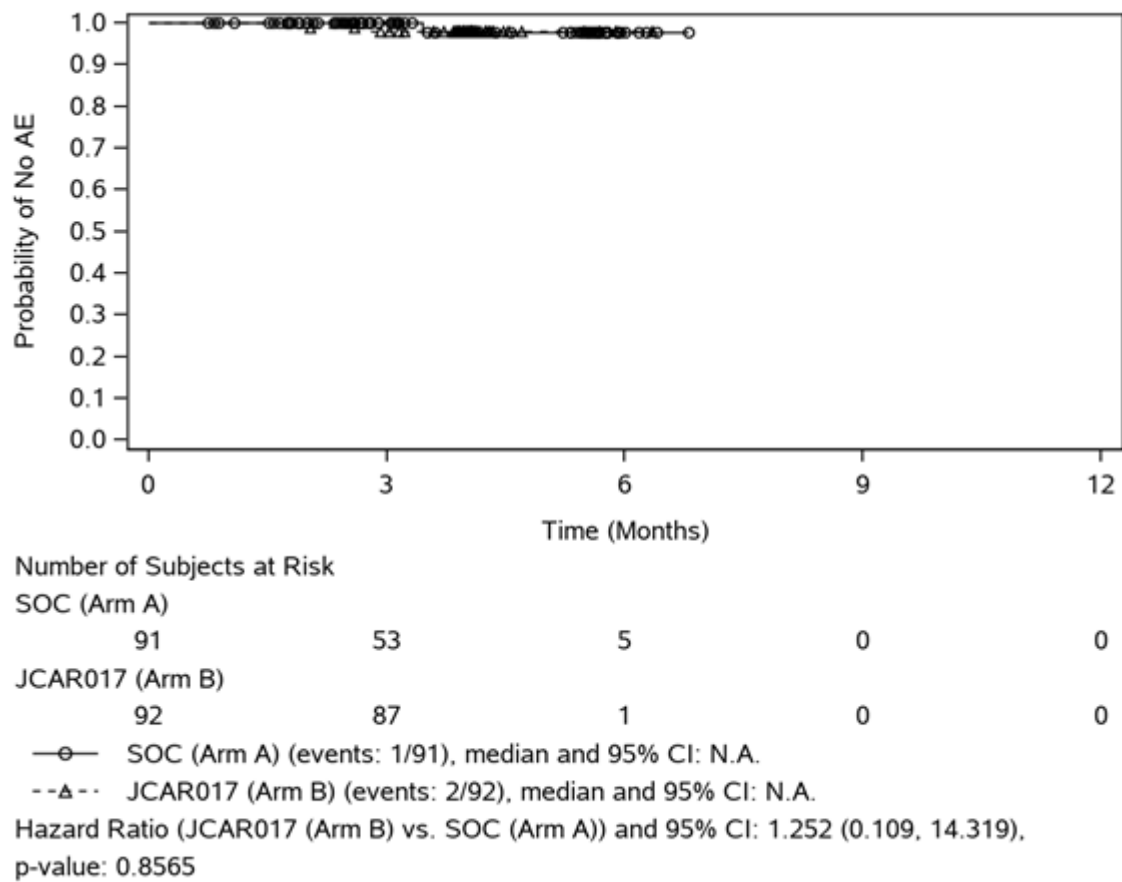


Abbildung 4-94: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – jegliche UESI: COVID-19-Ereignisse

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

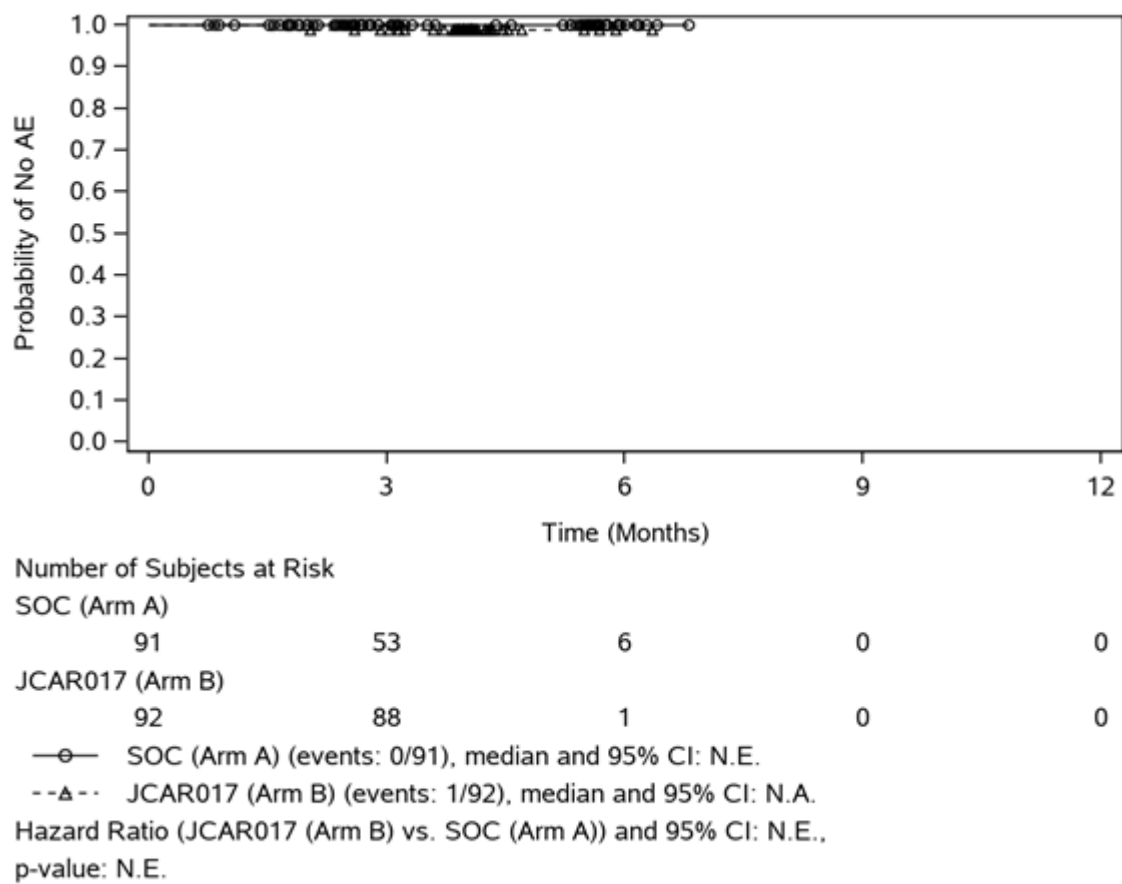
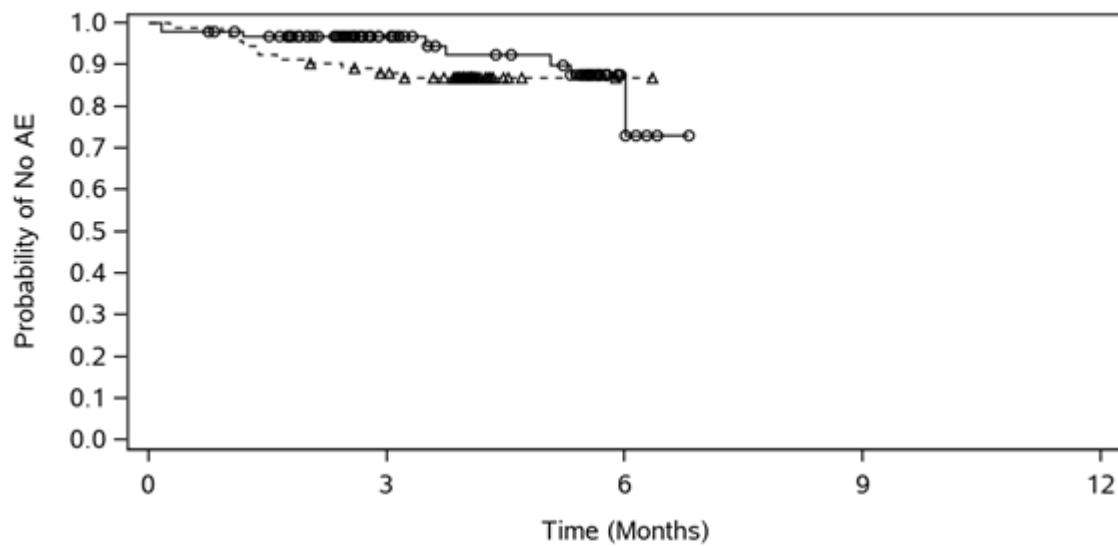


Abbildung 4-95: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): Zytokin-Freisetzungssyndrom Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3



Number of Subjects at Risk

SOC (Arm A)

| | | | | |
|----|----|---|---|---|
| 91 | 52 | 6 | 0 | 0 |
|----|----|---|---|---|

JCAR017 (Arm B)

| | | | | |
|----|----|---|---|---|
| 92 | 78 | 1 | 0 | 0 |
|----|----|---|---|---|

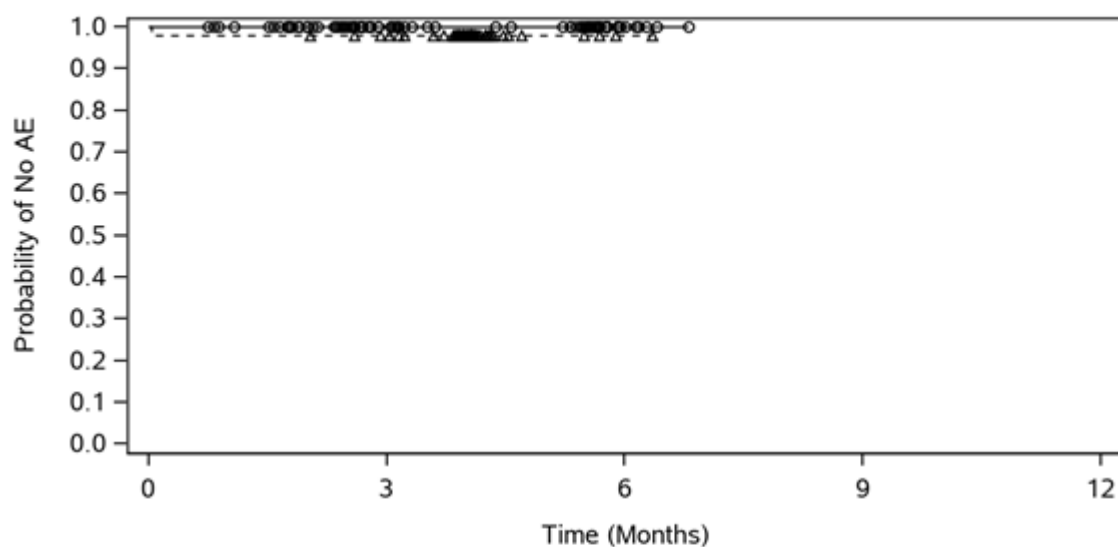
—○— SOC (Arm A) (events: 8/91), median and 95% CI: N.A. (6.01, N.A.)

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 12/92), median and 95% CI: N.A.

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: 2.060 (0.719, 5.902),

p-value: 0.1782

Abbildung 4-96: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): Neurologische Toxizität. Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3



Number of Subjects at Risk

SOC (Arm A)

| | | | | |
|----|----|---|---|---|
| 91 | 53 | 6 | 0 | 0 |
|----|----|---|---|---|

JCAR017 (Arm B)

| | | | | |
|----|----|---|---|---|
| 92 | 87 | 1 | 0 | 0 |
|----|----|---|---|---|

—○— SOC (Arm A) (events: 0/91), median and 95% CI: N.E.

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 2/92), median and 95% CI: N.A.

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: N.E.,

p-value: N.E.

Abbildung 4-97: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): schwere Infektion

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

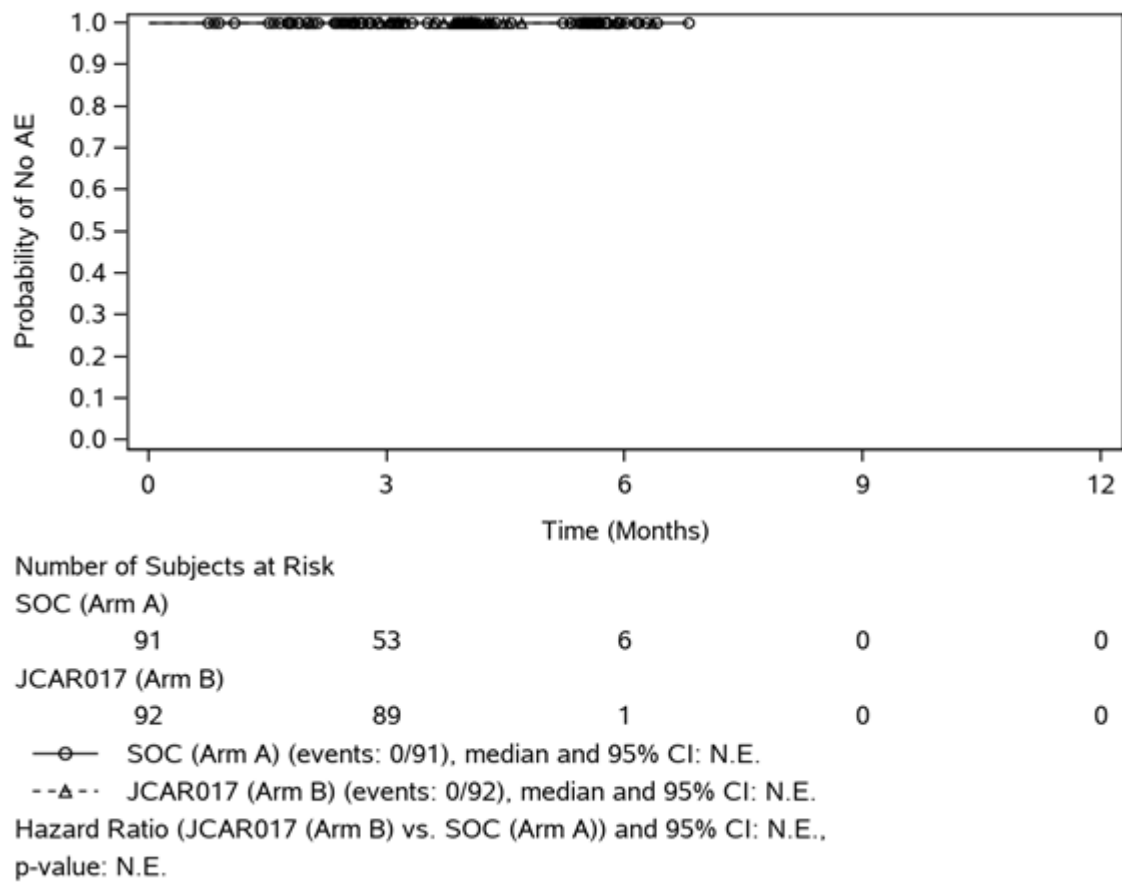


Abbildung 4-98: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): Makrophagenaktivierungssyndrom

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

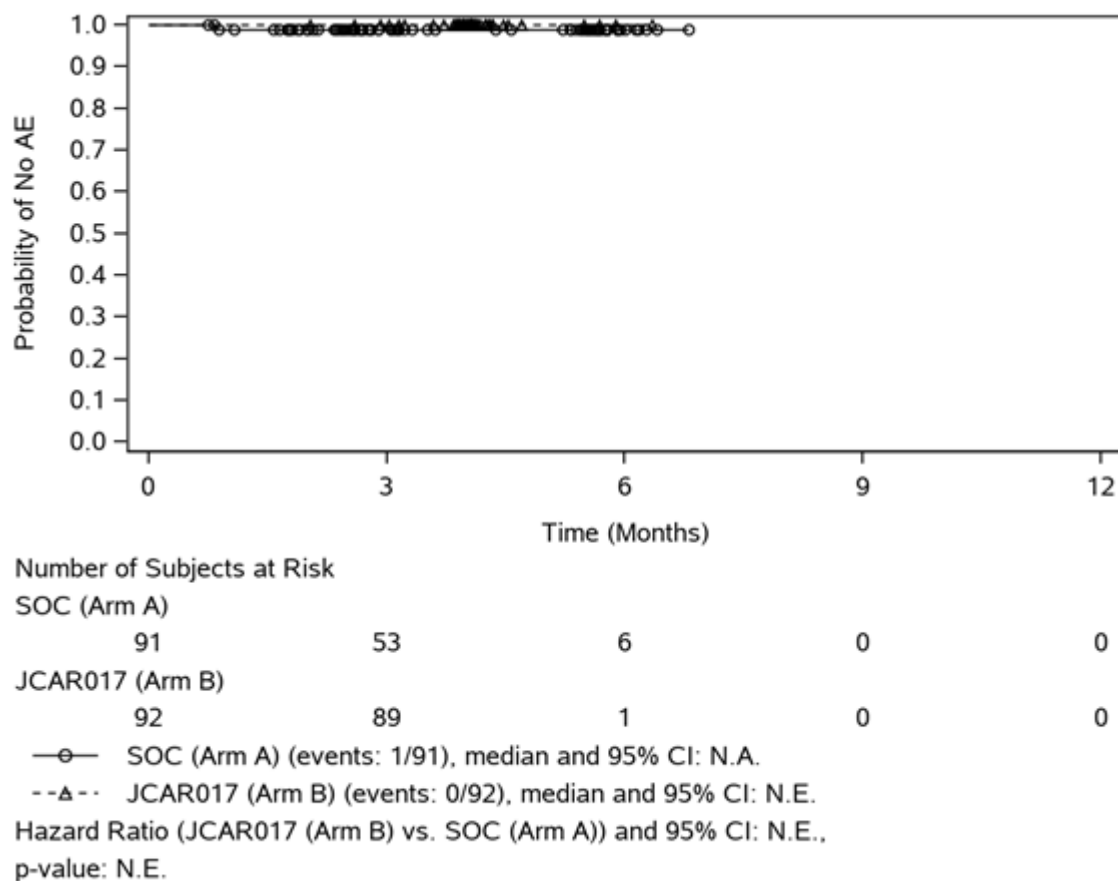
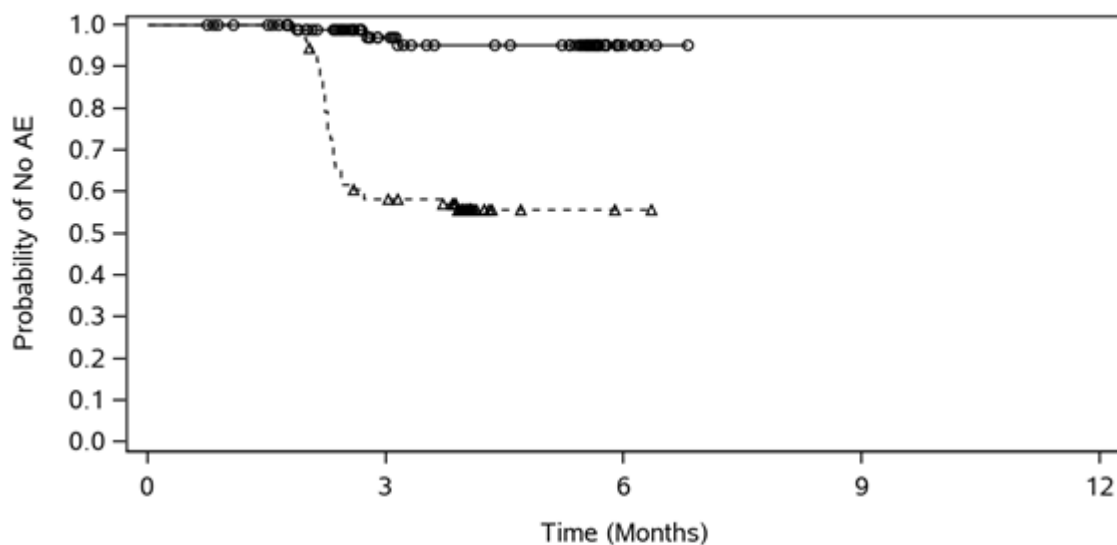


Abbildung 4-99: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): Tumorlysesyndrom
 Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3



Number of Subjects at Risk

SOC (Arm A)

| | | | | |
|----|----|---|---|---|
| 91 | 52 | 6 | 0 | 0 |
|----|----|---|---|---|

JCAR017 (Arm B)

| | | | | |
|----|----|---|---|---|
| 92 | 52 | 1 | 0 | 0 |
|----|----|---|---|---|

—○— SOC (Arm A) (events: 3/91), median and 95% CI: N.A.

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 40/92), median and 95% CI: N.A. (2.56, N.A.)

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: 12.872 (3.978, 41.651),

p-value: <0.0001

Abbildung 4-100: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3)

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

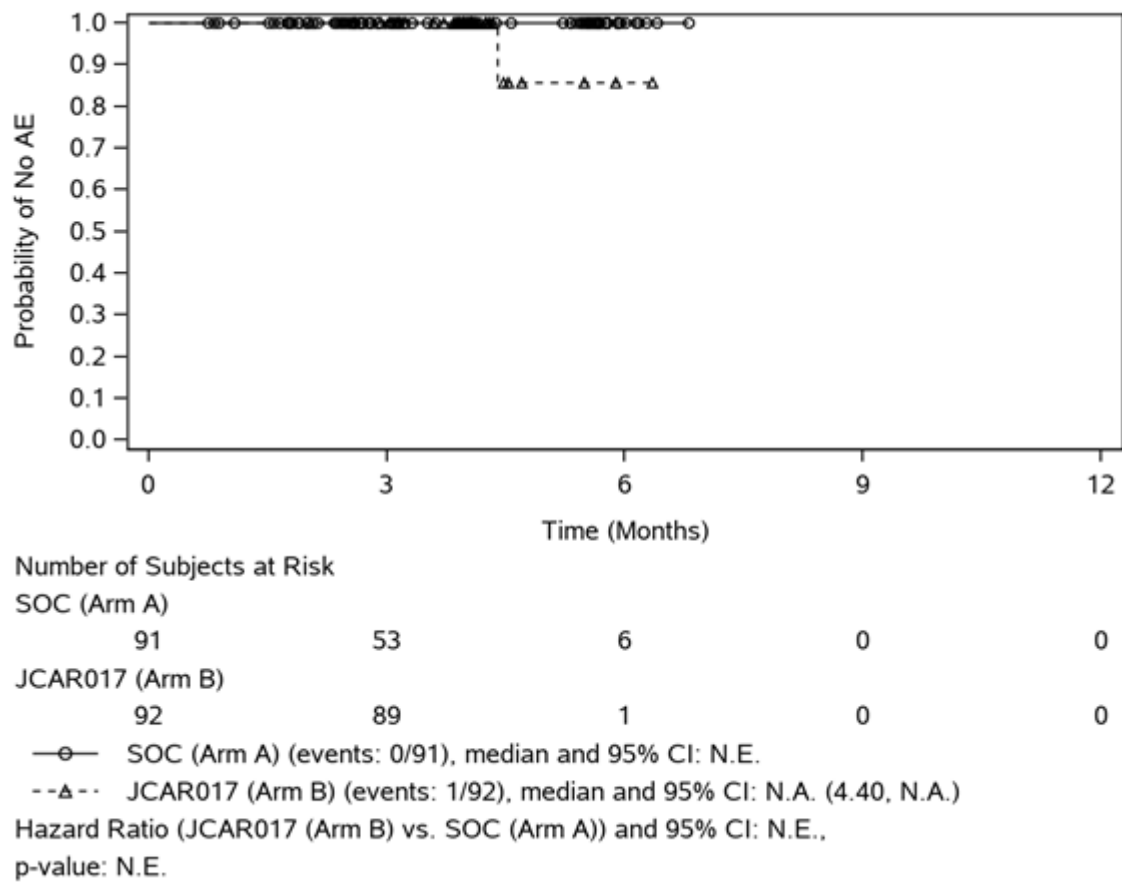
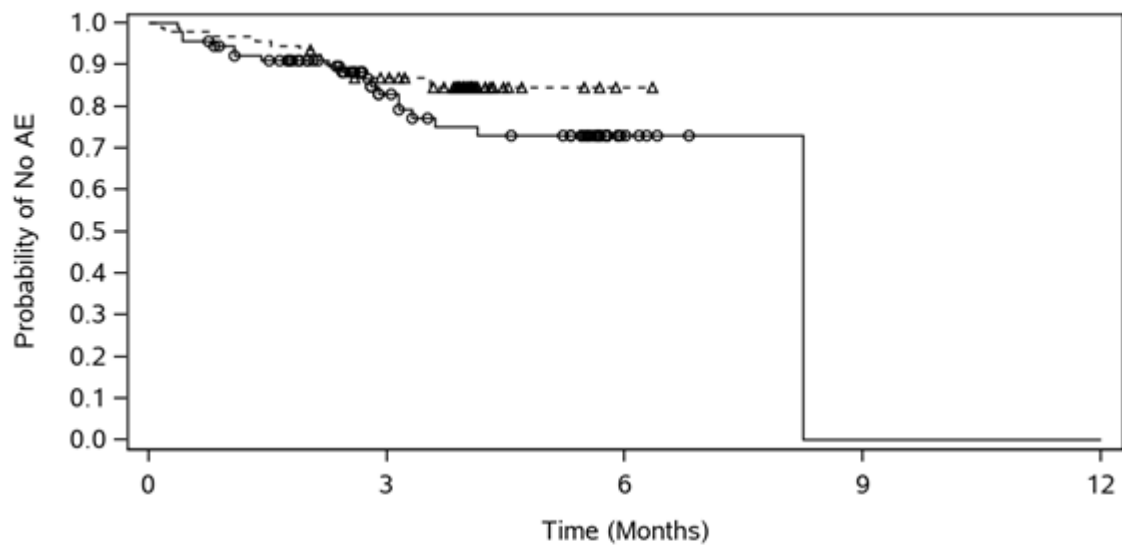


Abbildung 4-101: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): Hypogammaglobulinämie
 Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3



Number of Subjects at Risk

SOC (Arm A)

| | | | | |
|----|----|---|---|---|
| 91 | 44 | 6 | 0 | 0 |
|----|----|---|---|---|

JCAR017 (Arm B)

| | | | | |
|----|----|---|---|---|
| 92 | 77 | 1 | 0 | 0 |
|----|----|---|---|---|

—○— SOC (Arm A) (events: 19/91), median and 95% CI: 8.25 (N.A., N.A.)

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 14/92), median and 95% CI: N.A.

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: 0.622 (0.305, 1.267),

p-value: 0.1907

Abbildung 4-102: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): Schwere Infektionen
 Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

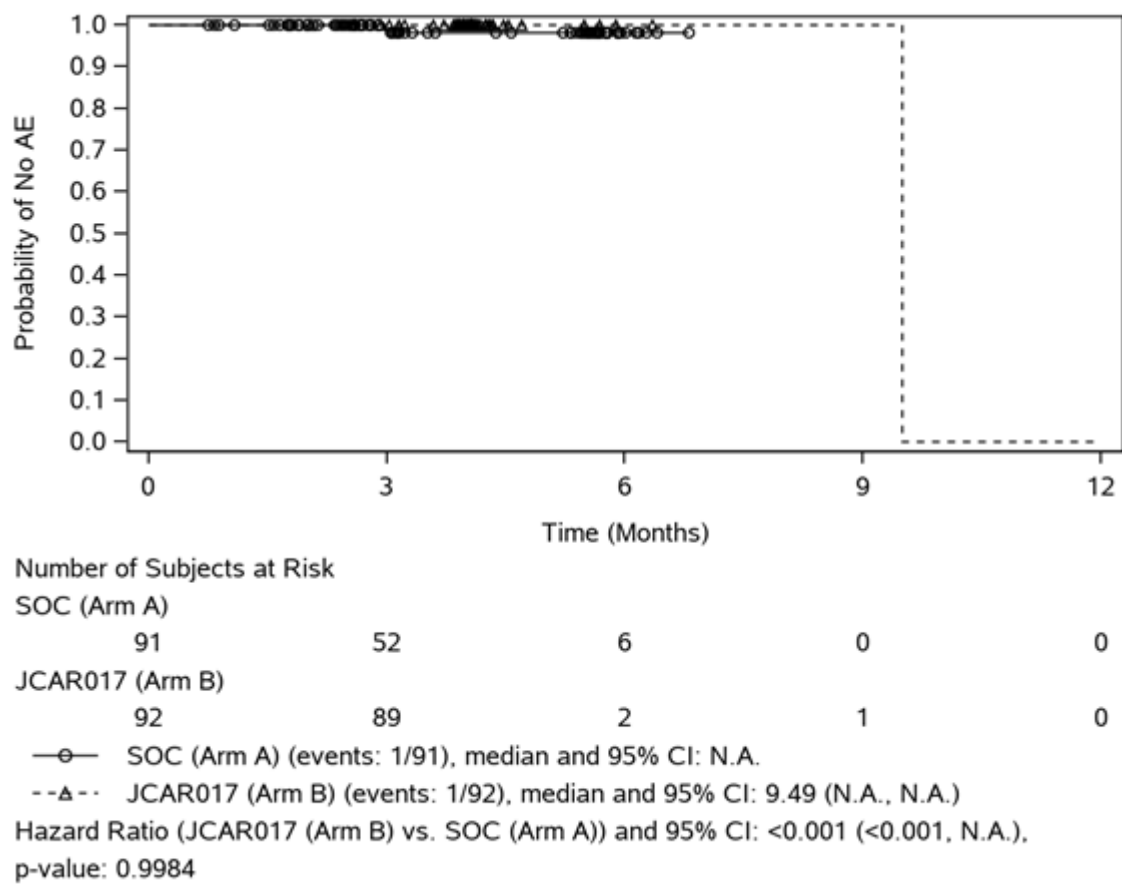


Abbildung 4-103: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): Sekundäre Malignitäten
 Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

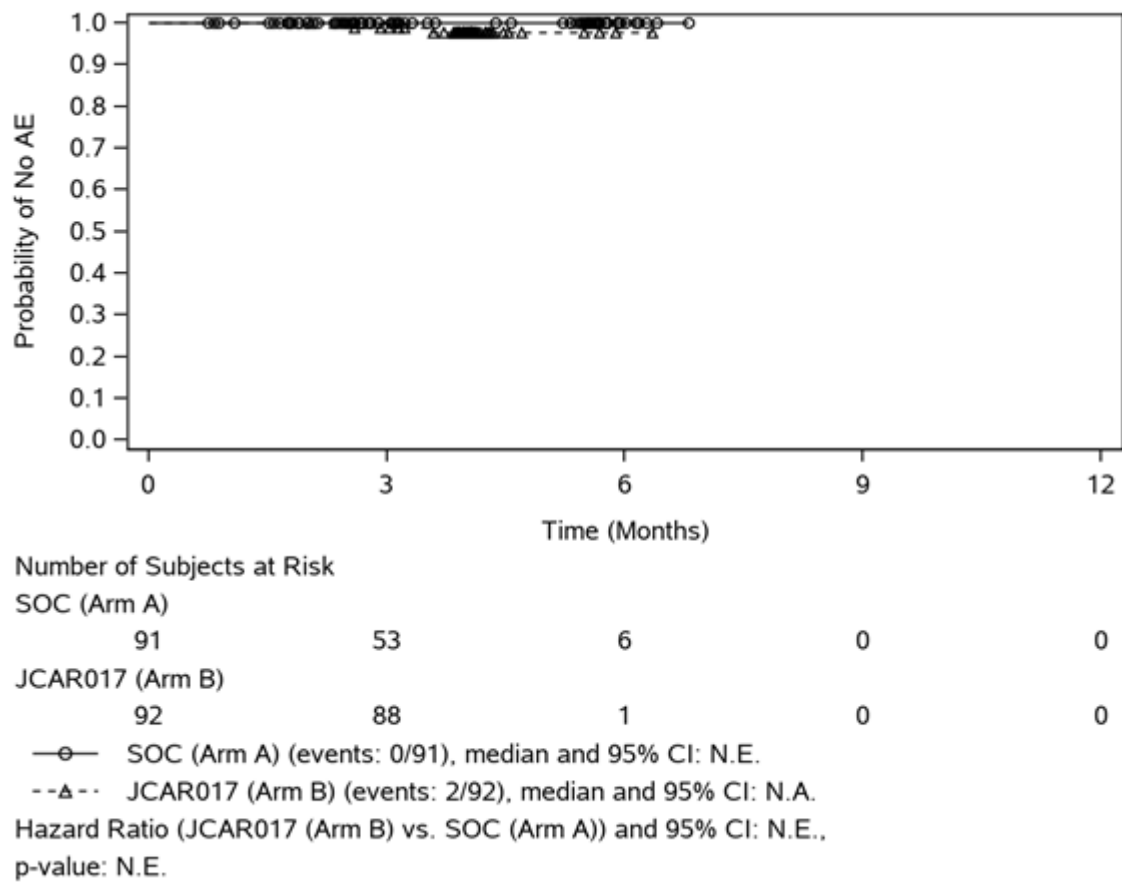
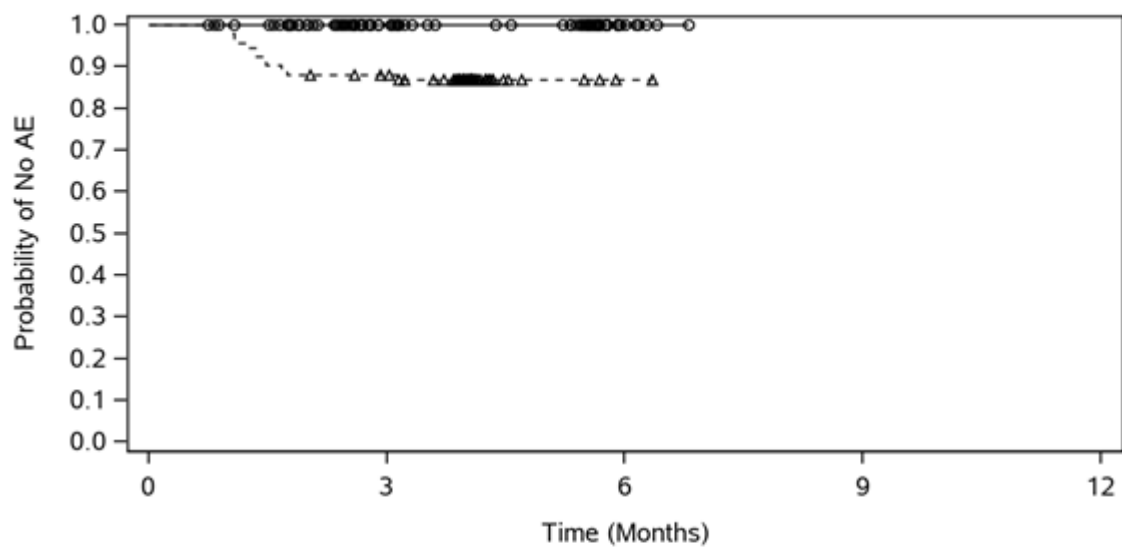


Abbildung 4-104: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3): COVID-19-Ereignisse
 Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3



Number of Subjects at Risk

SOC (Arm A)

91 53 6 0 0

JCAR017 (Arm B)

92 78 1 0 0

—○— SOC (Arm A) (events: 0/91), median and 95% CI: N.E.

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 12/92), median and 95% CI: N.A.

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: N.E.,

p-value: N.E.

Abbildung 4-105: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: Zytokin-Freisetzungssyndrom

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

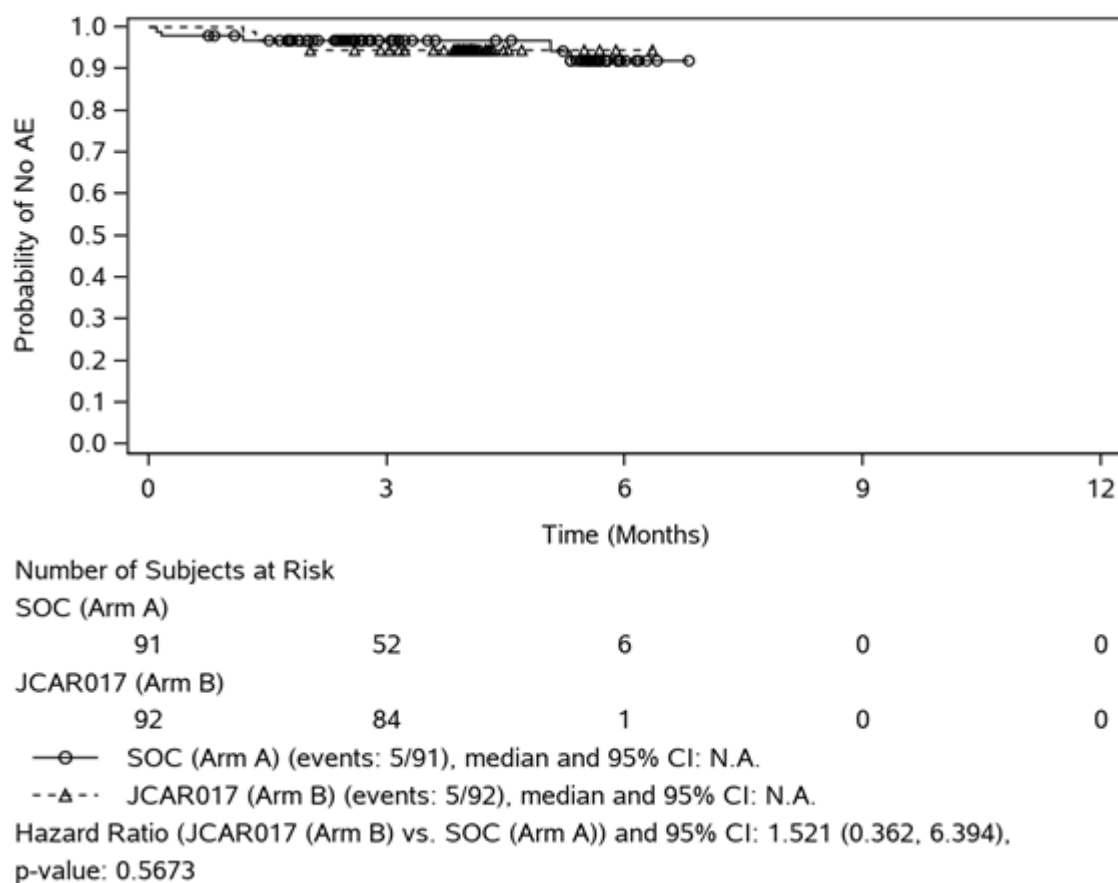


Abbildung 4-106: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: Neurologische Toxizität

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

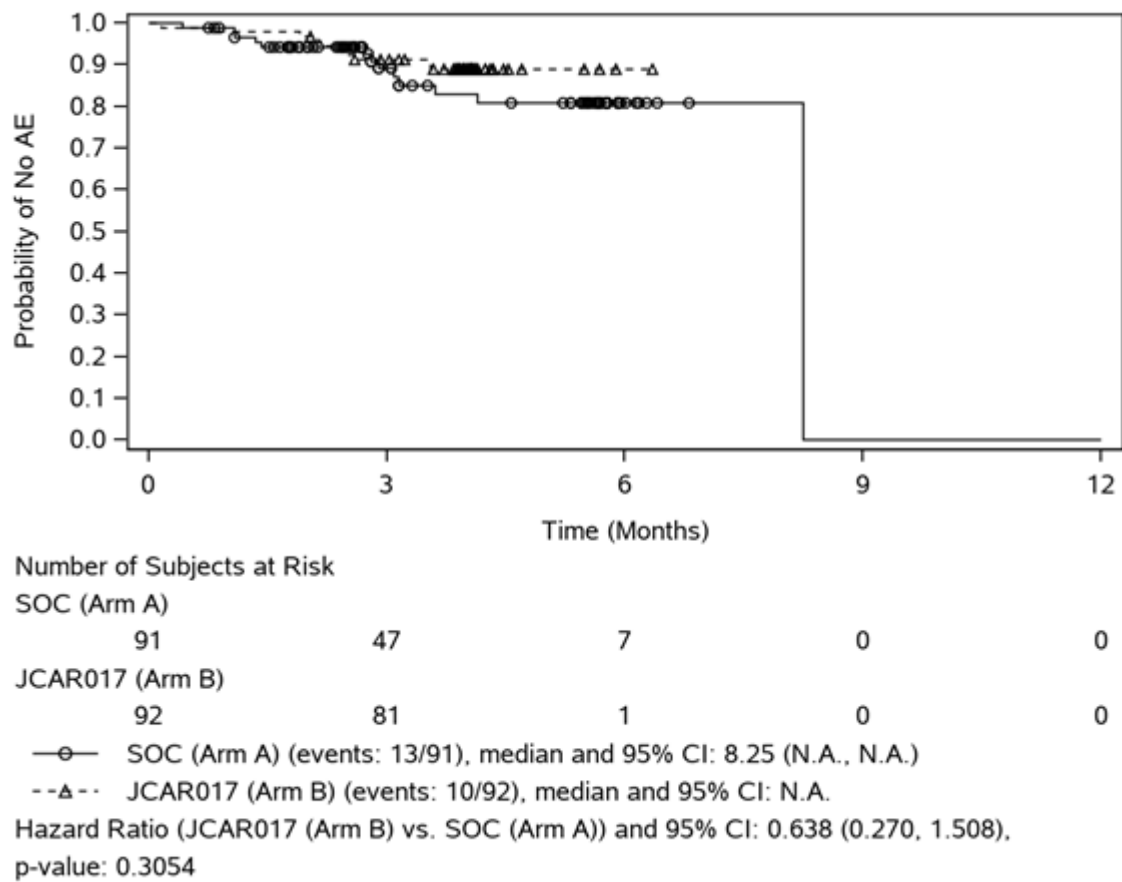


Abbildung 4-107: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: schwere Infektion

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

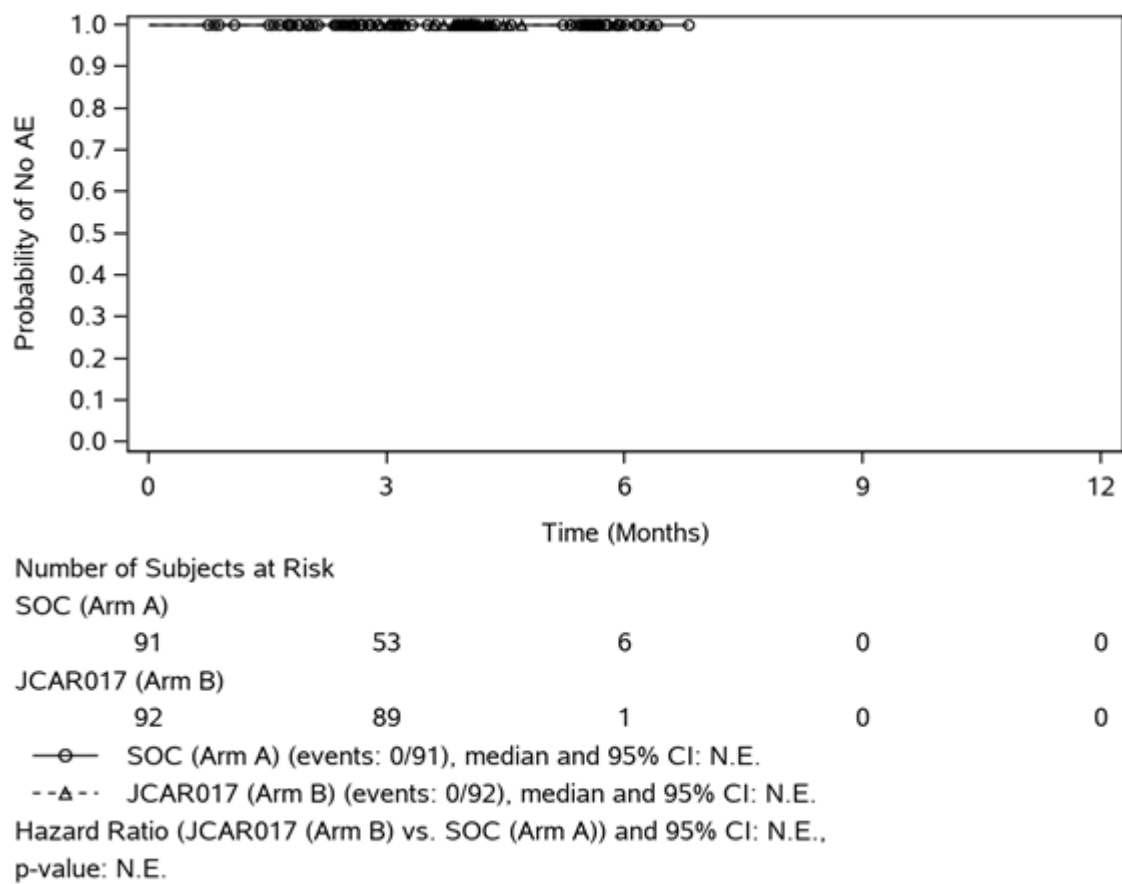


Abbildung 4-108: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: Makrophagenaktivierungssyndrom
 Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

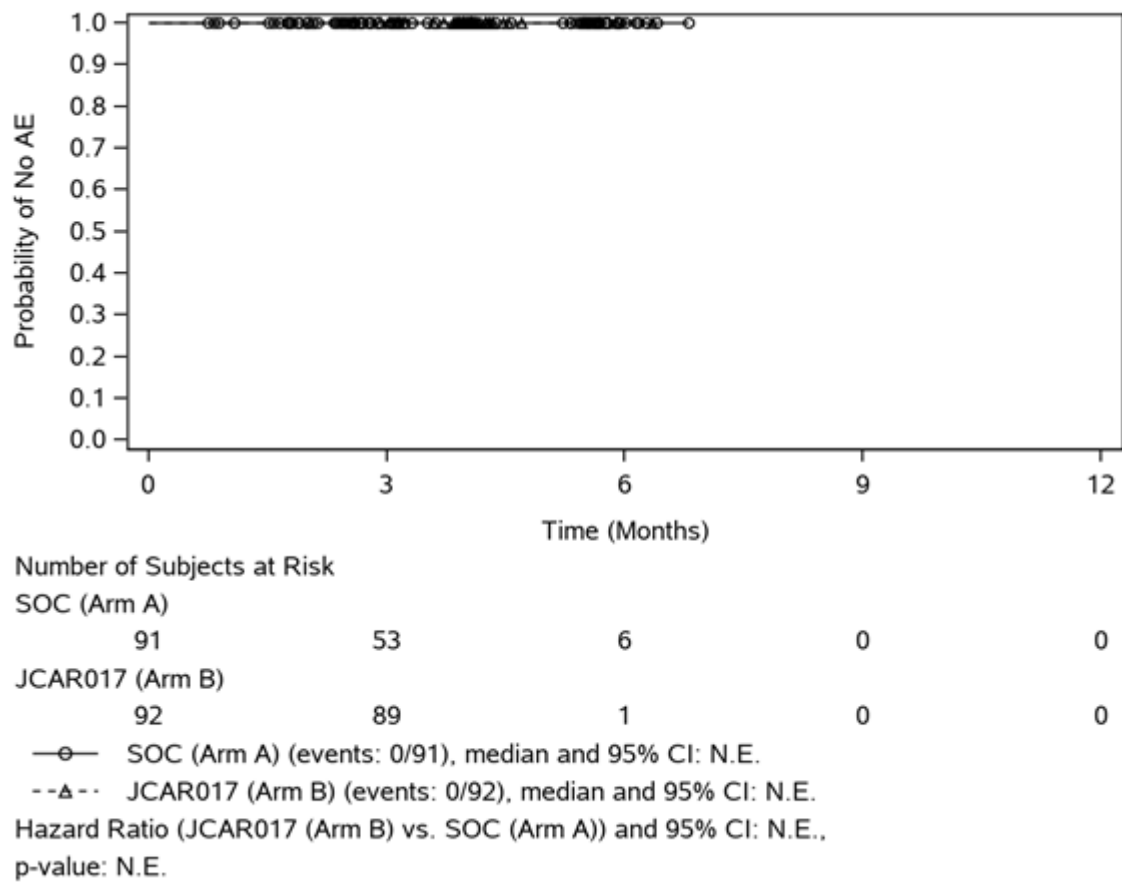


Abbildung 4-109: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: Tumorlysesyndrom

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

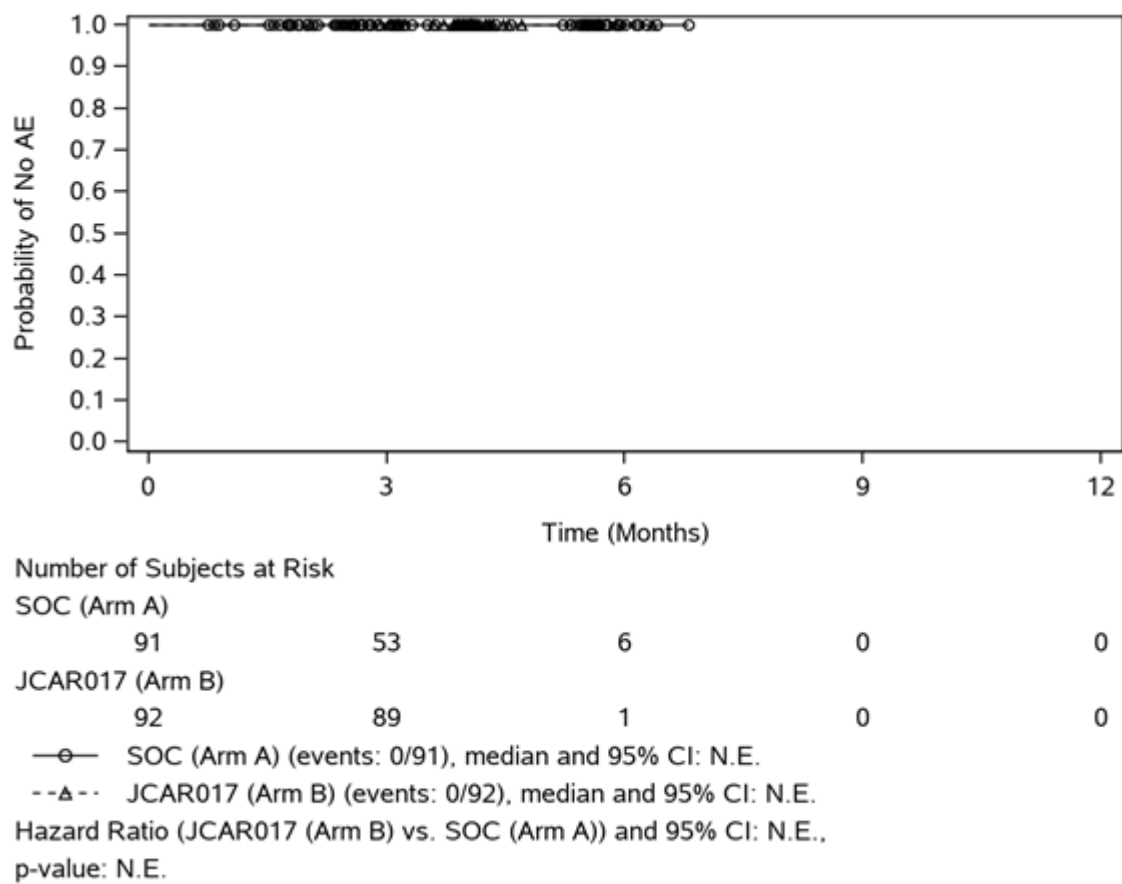


Abbildung 4-110: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3)

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

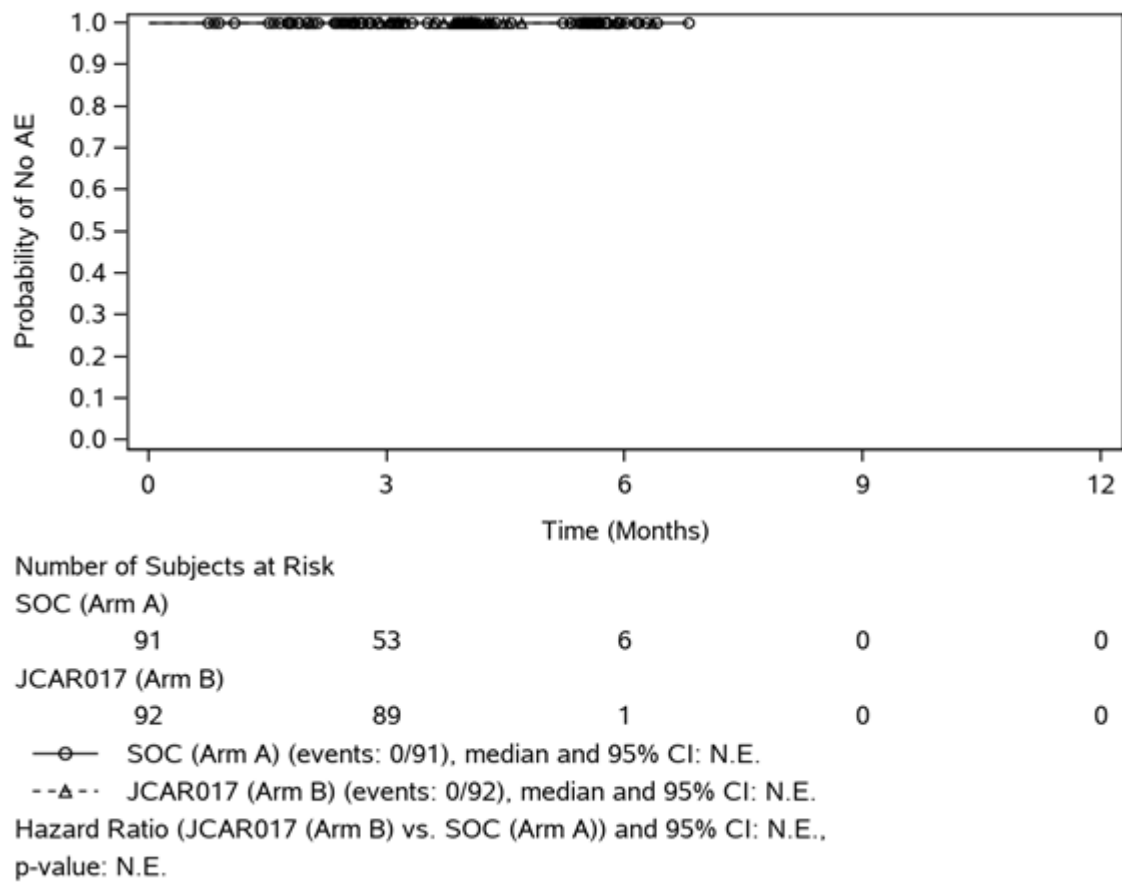


Abbildung 4-111: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: Hypogammaglobulinämie

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

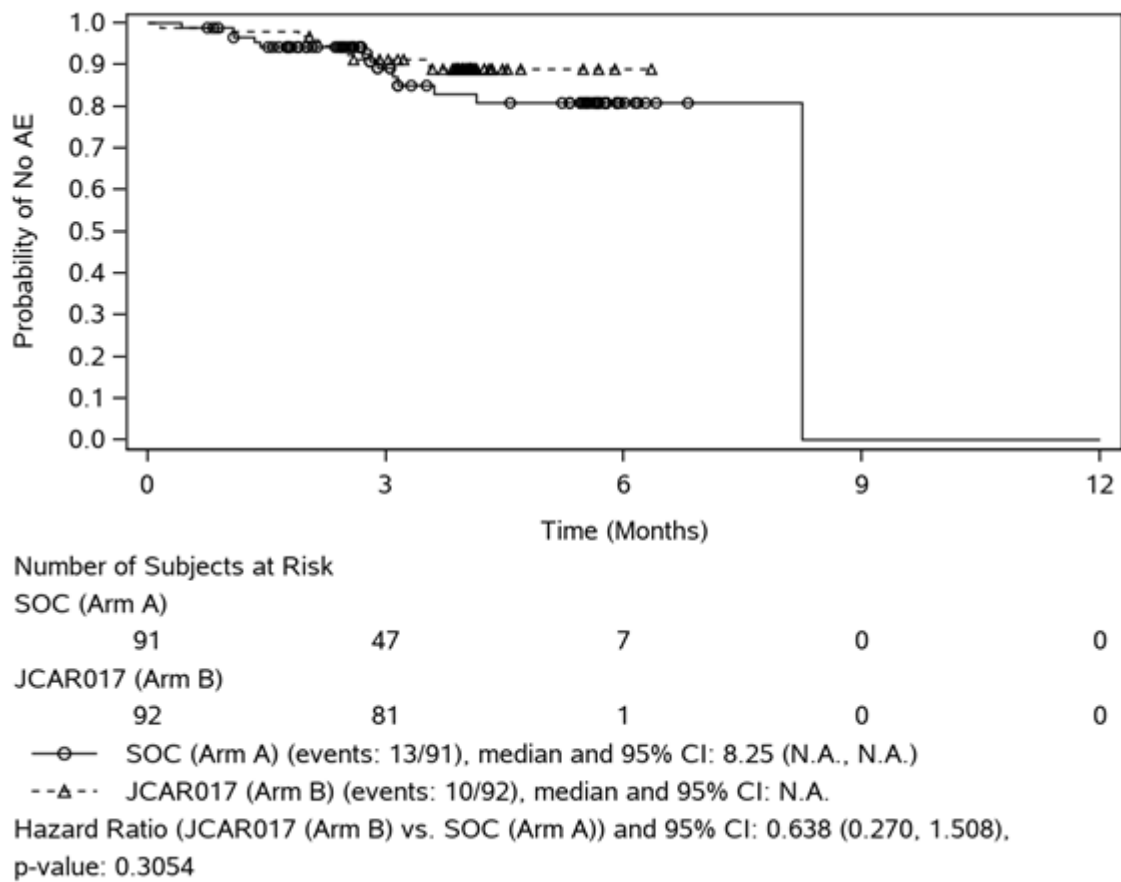


Abbildung 4-112: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: Schwere Infektionen

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

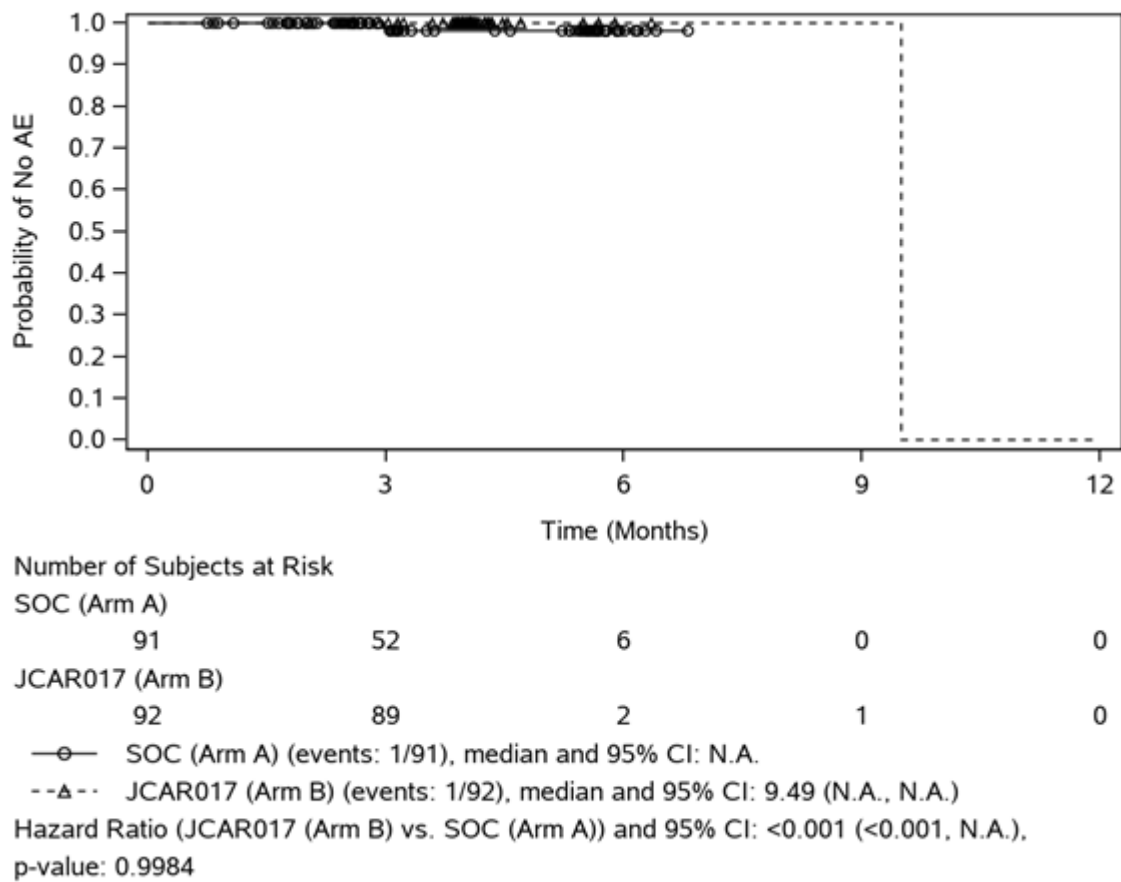


Abbildung 4-113: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: Sekundäre Malignität

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

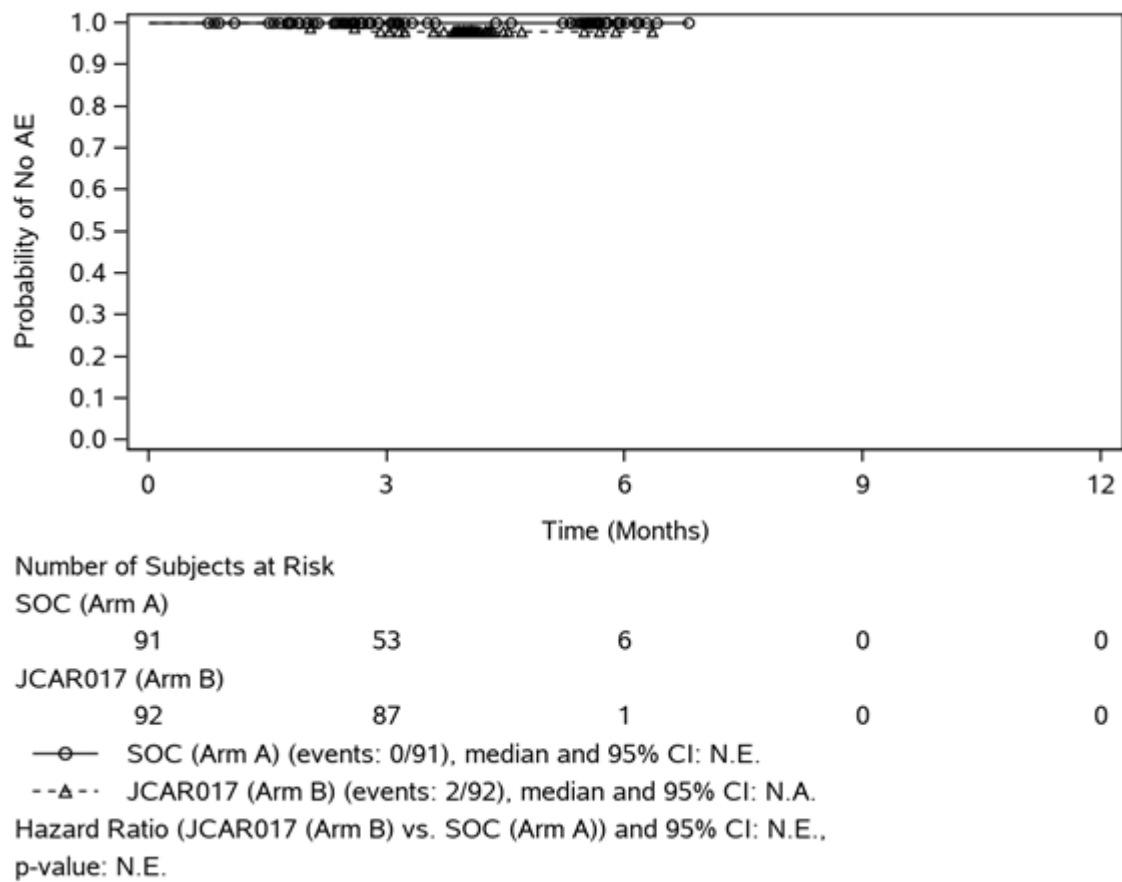


Abbildung 4-114: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende UESI: COVID-19-Ereignisse

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole stehen für zensierte Beobachtungen. TEAE sind UE, die zur oder nach der Randomisierung und innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis SoC (Kontrollarm) oder der Liso-Cel-Infusion (Interventionsarm und Patient:innen aus dem Kontrollarm mit einem Crossover) oder bis zum Beginn einer NAT, je nachdem, was zuerst eintritt, aufgetreten sind. Außerdem auch alle UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang zur Behandlung vermutet wird. Crossover-Patient:innen ohne Ereignisse vor dem Therapiewechsel werden zum Startdatum der Bridging-Chemotherapie oder Patient:innen ohne Bridging-Chemotherapie zum Startdatum der LDC zensiert. Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell ist das HR Liso-Cel (Arm B) über SoC (Arm A). Die Stratifizierungsfaktoren waren: Bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie: refraktär vs. rezidiert; sAAIPI: 0 oder 1 vs. 2 oder 3

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.

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie TRANSFORM nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

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.

Für das vorliegende Nutzendossier wurden die präspezifizierten sowie alle vom G-BA geforderten Subgruppen und dazugehörigen Kategorien analysiert (siehe Tabelle 4-71). Bei quantitativen Merkmalen wurden die präspezifizierten Trennpunkte verwendet [55].

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Konsolidierte Abstammung (weiß vs. andere)
- Region (Europa vs. USA)

- NHL-Typ (DLBCL vs. HGBCL vs. PMBCL)
- DLBCL-NOS Subtyp (de novo vs. tiNHL)
- DLBCL-Subtyp basierend auf dem Zellursprung (GCB vs. ABC, non-GCB)
- NHL-Typ basierend auf der chromosomalen Translokation (DHL/THL vs. non-DHL/THL)
- Status des vorherigen Ansprechens (refraktär vs. rezidiert)
- Status des vorherigen Ansprechens auf die Chemotherapien (chemorefraktär vs. chemosensitiv)
- sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3)
- ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)
- SPD ($\leq 50 \text{ cm}^2$ vs. $> 50 \text{ cm}^2$)
- LDH ($< 500 \text{ U/l}$ vs. $\geq 500 \text{ U/l}$)

Für die patientenberichteten Endpunkte wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da Ergebnisse bereits in der Gesamtpopulation nur für einen Teil der ITT-Population ausgewertet werden können. Aufgrund der daraus resultierenden inhärenten Unsicherheit der Ergebnisse der Subgruppenanalysen können diese nicht im Sinne der Nutzenbewertung interpretiert werden.

Für das PFS und das Ansprechen wurden ebenfalls keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese Einzelkomponenten bereits im Endpunkt EFS mit abgebildet sind.

Da insgesamt nur wenige UESI auftraten, insbesondere im Kontrollarm aufgrund der Definition der UESI, wurden für diese keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Tabelle 4-71: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunkt TRANSFORM | Geschlecht | Alter | Konsolidierte Abstammung | Region | NHL-Typ | DLBCL-NOS Subtyp | DLBCL-Subtyp basierend auf dem Zellursprung | NHL-Typ basierend auf der chromosomalen Translokation | Status des vorherigen Ansprechens | Status des vorherigen Ansprechens auf die Chemotherapie | sAAIPI | ECOG PS | SPD | LDH |
|--|------------|-------|--------------------------|--------|---------|------------------|---|---|-----------------------------------|---|--------|---------|-----|-----|
| Gesamtüberleben | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Ereignisfreies Überleben | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Jegliche UE – Gesamttraten | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Jegliche UE nach SOC und PT | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Gesamttraten | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| SUE – Gesamttraten | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| SUE nach SOC und PT | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| •: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; LDH: Laktatdehydrogenase; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); sAAIPI: secondary age-adjusted international prognostic index; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SPD: Summe der Tumordurchmesser (sum of product diameters); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse | | | | | | | | | | | | | | |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-72 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.

Um zu beurteilen, ob eine Effektmodifikation vorliegt, wurde für jede Subgruppenanalyse post-hoc ein Interaktions-p-Wert berechnet. Gemäß IQWiG-Methodenpapier gilt ein Test dann als signifikant, wenn der Interaktions-p-Wert $< 0,05$ ist. In diesem Fall kann eine Effektmodifikation vorliegen. Die Ergebnisse mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ werden nachfolgend in diesem Abschnitt dargestellt (siehe Tabelle 4-72 für Interaktions-p-Werte). Dagegen gilt bei einem p-Wert $\geq 0,05$ die Effektmodifikation für die entsprechende Subgruppe als nicht belegt, in diesem Fall werden die Subgruppenanalysen in Modul 4 in Anhang 4-J abgelegt.

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

Tabelle 4-72: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für TRANSFORM

| Endpunkt TRANSFORM Interaktion-p-Wert ¹ | Geschlecht | Alter | Konsolidierte Abstammung | Region | NHL-Typ | DLBCL-NOS Subtyp | DLBCL-Subtyp basierend auf dem Zellursprung | NHL-Typ basierend auf der chromosomalen Translokation | Status des vorherigen Ansprechens | Status des vorherigen Ansprechens auf die Chemotherapie | sAAIPI | ECOG PS | SPD | LDH |
|---|---------------|---------------|--------------------------|--------|---------|------------------|---|---|-----------------------------------|---|--------|---------------|---------------|--------|
| Gesamtüberleben | 0,497 | 0,0069 | 0,347 | 0,0681 | 0,4736 | 0,4509 | 0,0500 | 0,3406 | 0,7378 | 0,3136 | 0,9321 | 0,9043 | 0,0333 | 0,2753 |
| Ereignisfreies Überleben | 0,7235 | 0,0988 | 0,9155 | 0,2254 | 0,2545 | 0,3335 | 0,6721 | 0,2768 | 0,9023 | 0,6518 | 0,8586 | 0,9497 | 0,1484 | 0,3154 |
| Jegliche UE – Gesamtraten | 0,1381 | 0,7282 | 0,5062 | 0,5045 | 0,8798 | 0,7148 | 0,2475 | 0,7797 | 0,8175 | 0,2602 | 0,6612 | 0,5012 | 0,0036 | 0,5279 |
| Jegliche UE nach SOC und PT | | | | | | | | | | | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Neutropenie</i> | 0,5379 | 0,0584 | 0,8275 | 0,5556 | 0,863 | 0,479 | 0,5681 | 0,8846 | 0,5767 | 0,886 | 0,8784 | 0,1877 | 0,4372 | 0,2444 |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Thrombozytopenie</i> | 0,0054 | 0,2671 | 0,4031 | 0,7012 | 0,9468 | 0,3172 | 0,2107 | 0,9761 | 0,3827 | 0,8834 | 0,5477 | 0,6393 | 0,0884 | 0,4566 |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Febrile Neutropenie</i> | 0,3497 | 0,9632 | 0,6695 | 0,4593 | 0,5776 | 0,9923 | 0,0361 | 0,2438 | 0,1701 | 0,6498 | 0,0598 | 0,0370 | 0,7805 | 0,2666 |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Lymphopenie</i> | 0,6519 | 0,4907 | 0,8265 | 0,436 | 0,3949 | 0,5302 | 0,9555 | 0,3482 | 0,6212 | 0,3076 | 0,8333 | 0,0935 | 0,9858 | 0,7641 |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <i>Durchfall</i> | 0,8349 | 0,6376 | 0,7954 | 0,6187 | 0,648 | 0,9413 | 0,6015 | 0,5481 | 0,3832 | 0,8112 | 0,9097 | 0,1614 | 0,2115 | 0,6312 |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort <i>Schleimhautentzündung</i> | 0,2487 | 0,8967 | 0,9939 | 0,1947 | 0,5446 | 0,9916 | NA | 0,2877 | 0,4136 | 0,5173 | 0,6881 | 0,9909 | 0,9901 | 0,0817 |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0,7523 | 0,8937 | 0,1626 | 0,5535 | 0,7659 | 0,7632 | 0,0997 | 0,6557 | 0,2290 | 0,0507 | 0,9154 | 0,8586 | 0,055 | 0,9134 |

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

| Endpunkt TRANSFORM Interaktion-p-Wert ¹ | Geschlecht | Alter | Konsolidierte Abstammung | Region | NHL-Typ | DLBCL-NOS Subtyp | DLBCL-Subtyp basierend auf dem Zellursprung | NHL-Typ basierend auf der chromosomalen Translokation | Status des vorherigen Ansprechens | Status des vorherigen Ansprechens auf die Chemotherapie | sAAIPI | ECOG PS | SPD | LDH |
|--|---------------|--------|-----------------------------|--------|---------|------------------|---|--|--------------------------------------|---|---------------|---------|---------------|--------|
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <i>Hypophosphatämie</i> | 0,8574 | 0,9700 | 0,9905 | 0,7067 | 0,3358 | 0,9996 | NA | 0,0426 | 0,7737 | 0,3375 | 0,3407 | 0,2252 | 0,9888 | 0,7536 |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems <i>Kopfschmerzen</i> | 0,9055 | 0,3177 | 0,4751 | 0,5851 | 0,6422 | 0,4538 | 0,5911 | 0,8032 | 0,1895 | 0,1120 | 0,2777 | 0,3833 | 0,9819 | 0,9873 |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems <i>Dysgeusie</i> | 0,5354 | NA | NA | 0,9937 | NA | NA | NA, | NA | 0,9916 | 0,9909 | 0,1370 | 0,7261 | 0,2356 | 0,9921 |
| SOC: Gefäßerkrankungen <i>Hypotonie</i> | 0,9570 | 0,9041 | 0,1951 | 0,1963 | 0,9999 | 0,9932 | 0,4595 | 0,9905 | 0,9207 | 0,9911 | 0,9876 | 0,1431 | 0,9907 | 0,9893 |
| SOC: Erkrankungen des Immunsystems | 0,1090 | 0,2978 | 0,0048 | 0,9523 | 0,9998 | 0,9903 | 0,9873 | 0,9862 | 0,121 | 0,2615 | 0,3264 | 0,3943 | 0,6659 | 0,5408 |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Gesamtraten | 0,4168 | 0,9667 | 0,7559 | 0,6587 | 0,2381 | 0,298 | 0,5082 | 0,4349 | 0,6158 | 0,0054 | 0,4519 | 0,9485 | 0,483 | 0,1587 |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT | | | | | | | | | | | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Neutropenie</i> | 0,2935 | 0,1393 | 0,8340 | 0,3411 | 0,861 | 0,6896 | 0,4421 | 0,7953 | 0,7887 | 0,8772 | 0,7659 | 0,0925 | 0,4538 | 0,1388 |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Thrombozytopenie</i> | 0,0034 | 0,4374 | 0,6925 | 0,3286 | 0,9421 | 0,5133 | 0,5361 | 0,6547 | 0,2930 | 0,6318 | 0,2579 | 0,2163 | 0,0306 | 0,8175 |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Lymphopenie</i> | 0,6595 | 0,4378 | 0,6425 | 0,6061 | 0,3948 | 0,9893 | 0,8394 | 0,4225 | 0,8733 | 0,3688 | 0,4502 | 0,9894 | 0,9864 | 0,9880 |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Febrile Neutropenie</i> | 0,2945 | 0,9638 | 0,7913 | 0,3236 | 0,9080 | 0,9931 | 0,9918 | 0,5596 | 0,2601 | 0,2118 | 0,0480 | 0,1551 | 0,9961 | 0,5335 |

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

| Endpunkt TRANSFORM Interaktion-p-Wert ¹ | Geschlecht | Alter | Konsolidierte Abstammung | Region | NHL-Typ | DLBCL-NOS Subtyp | DLBCL-Subtyp basierend auf dem Zellursprung | NHL-Typ basierend auf der chromosomalen Translokation | Status des vorherigen Ansprechens | Status des vorherigen Ansprechens auf die Chemotherapie | sAAIPI | ECOG PS | SPD | LDH |
|--|------------|--------|--------------------------|--------|---------------|------------------|---|---|-----------------------------------|---|--------|---------|--------|--------|
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | NA | NA | 0,9998 | NA | NA | NA | NA | NA | 0,9912 | NA | 0,9931 | NA | 0,9908 | NA |
| SUE – Gesamtraten | 0,9687 | 0,2307 | 0,5712 | 0,1783 | 0,0426 | 0,9604 | 0,3684 | 0,0110 | 0,7879 | 0,2840 | 0,1471 | 0,1713 | 0,3381 | 0,9755 |
| SUE nach SOC und PT | | | | | | | | | | | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Immunsystems | NA | 0,9928 | NA | 0,4879 | NA | NA | NA | NA | NA | 0,9994 | NA | NA | 0,9939 | 0,9996 |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population | | | | | | | | | | | | | | |
| ¹ Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe-Interaktion | | | | | | | | | | | | | | |
| Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: Nicht verfügbar (not available); NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; sAAIPI: secondary age-adjusted international prognostic index; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); sAAIPI: secondary age-adjusted international prognostic index; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SPD: Summe der Tumordurchmesser (sum of product diameters) | | | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert

| TRANSFORM | | | | | | |
|--|-----------|--|-----------|--|---|----------------------------------|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC | |
| N | 92 | | 92 | | | |
| Gesamtüberleben: signifikante Subgruppen | n (%) | Mediane Überlebenszeit in Monaten ¹ [95%-KI] | n (%) | Mediane Überlebenszeit in Monaten ¹ [95%-KI] | HR ² [95%-KI] p-Wert ³ | Interaktions-p-Wert ⁴ |
| Alter | | | | | | |
| < 65 Jahre | 27 (40,3) | NA [17,87; NA] | 9 (16,1) | NA | 0,320 [0,150; 0,682] 0,0032 | 0,0069 |
| ≥ 65 Jahre | 11 (44,0) | 29,86 [16,26; NA] | 19 (52,8) | 23,03 [12,02; NA] | 1,400 [0,663; 2,955] 0,3776 | |
| DLBCL-Subtyp basierend auf dem Zellursprung | | | | | | |
| GCB | 14 (35,0) | NA [18,20; NA] | 20 (44,4) | 23,03 [15,84; NA] | 1,126 [0,568; 2,232] 0,7340 | 0,0500 |
| ABC, non-GCB | 15 (51,7) | 16,26 [9,66; NA] | 4 (19,0) | NA | 0,309 [0,103; 0,933] 0,0373 | |
| SPD | | | | | | |
| ≤ 50 cm ² | 30 (39,5) | 29,86 [18,20; NA] | 23 (29,9) | NA [29,54; NA] | 0,717 [0,416; 1,235] 0,2305 | 0,0333 |
| > 50 cm ² | 7 (70,0) | 5,70 [1,54; NA] | 2 (20,0) | NA [12,55; NA] | 0,166 [0,034; 0,813] 0,0268 | |
| Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population | | | | | | |
| n = Todesfälle; n (%) = Anteil der Patient:innen mit einem Todesfall; N: Anzahl der Patient:innen gesamt | | | | | | |
| ¹ Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tod) nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley | | | | | | |
| ² Unstratifiziertes Cox-Modell: HR ist Liso-Cel vs. SoC | | | | | | |
| ³ Basierend auf einem unstratifizierten Cox-Modell | | | | | | |
| ⁴ Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe-Interaktion | | | | | | |
| Abkürzungen: ABC: Aktivierte B-Zelle (activated B-cell); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); GCB: Germinal center B-cell; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht erreicht (not available); SoC: Therapiestandard (Standard of Care); SPD: Summe der Tumordurchmesser (sum of product diameters) | | | | | | |

Die Subgruppenanalyse für das Gesamtüberleben zeigt Effektmodifikationen durch das Alter, den DLBCL-Subtyp basierend auf dem Zellursprung sowie der SPD. Diese liegen ausschließlich für das OS vor. Aufgrund der geringen Anzahl an Todesfällen in den einzelnen Subgruppen sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen allerdings nicht sinnvoll interpretierbar.

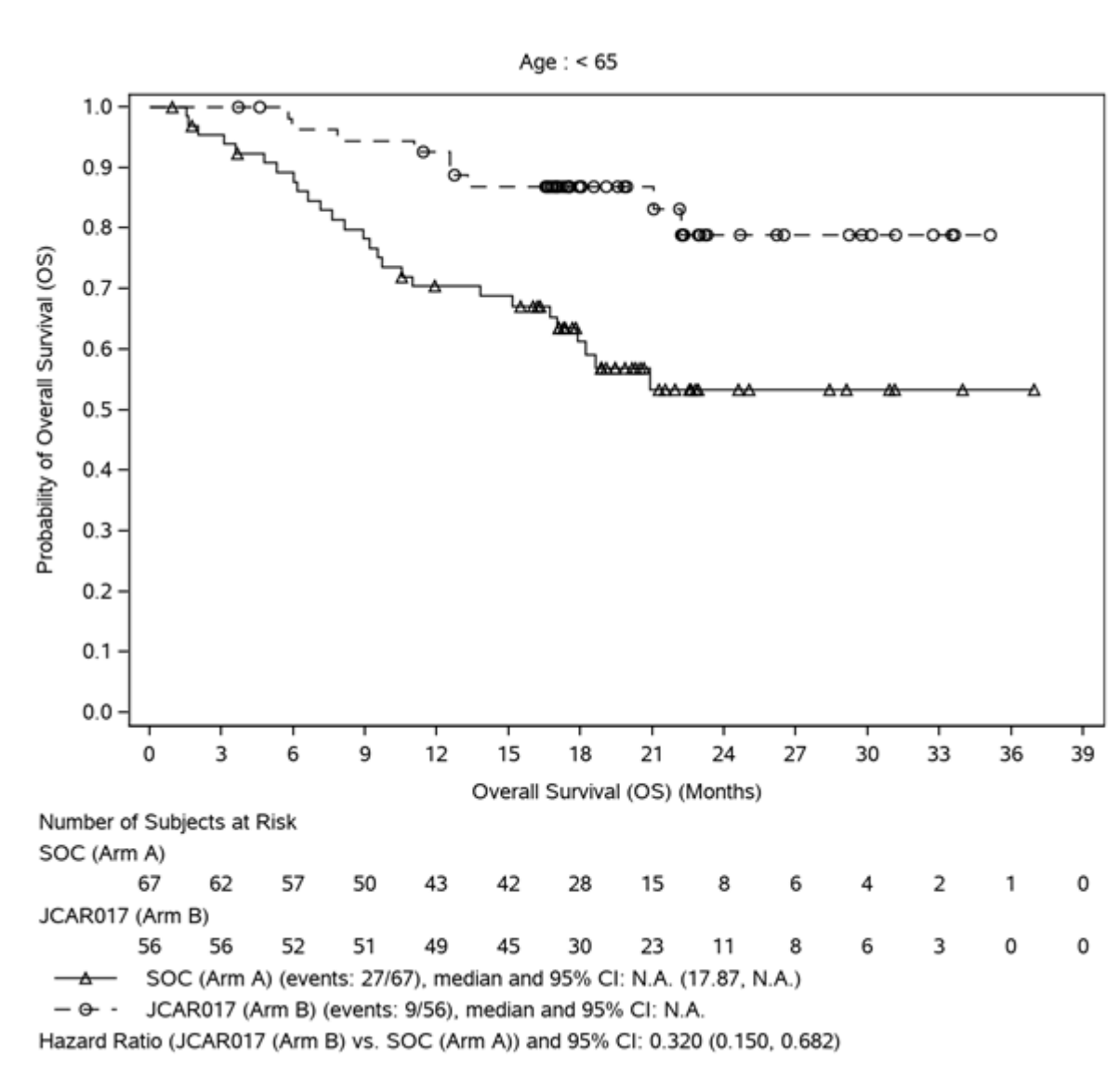


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Alter: < 65 Jahre

Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

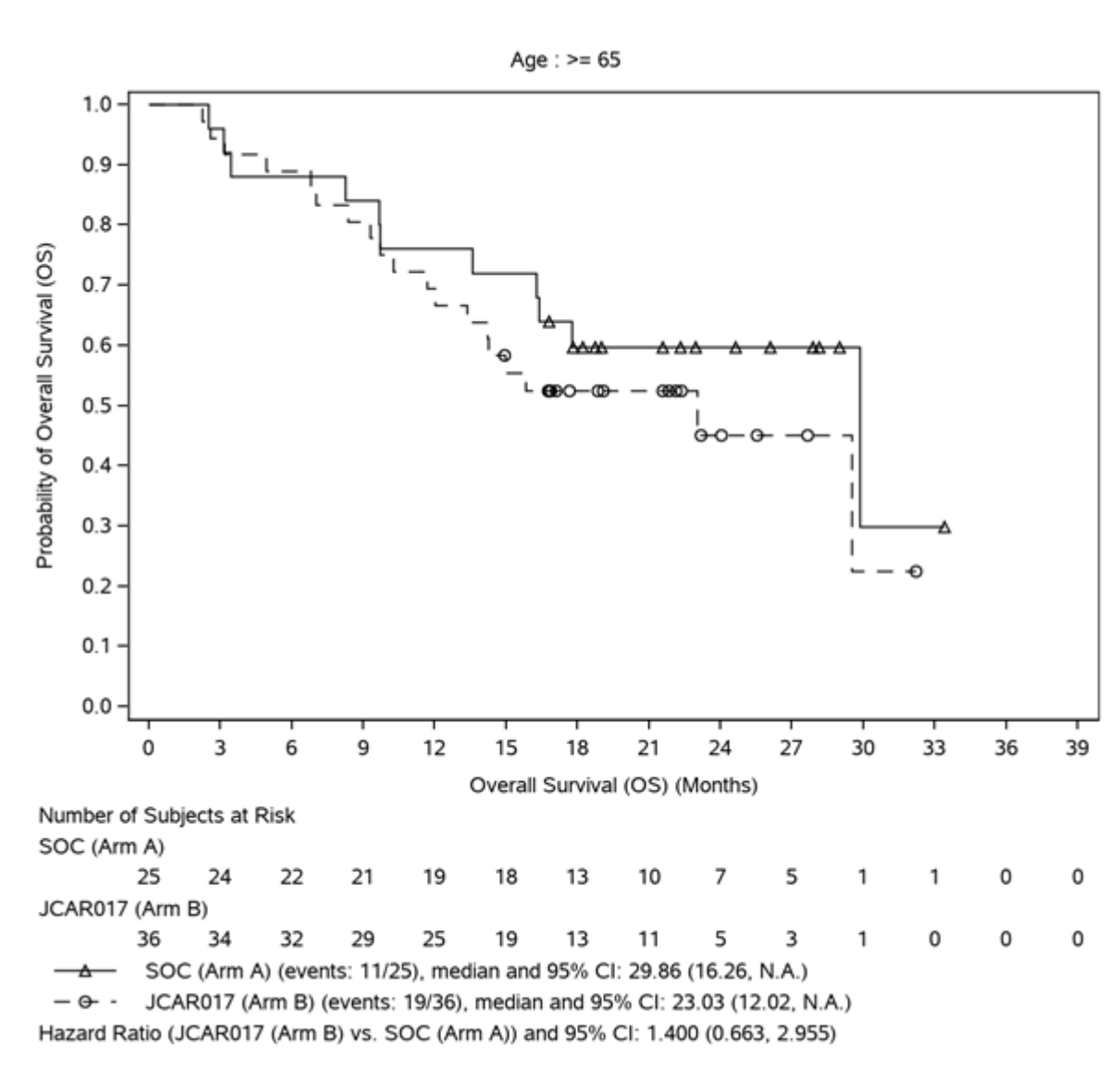


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Alter: ≥ 65 Jahre

Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

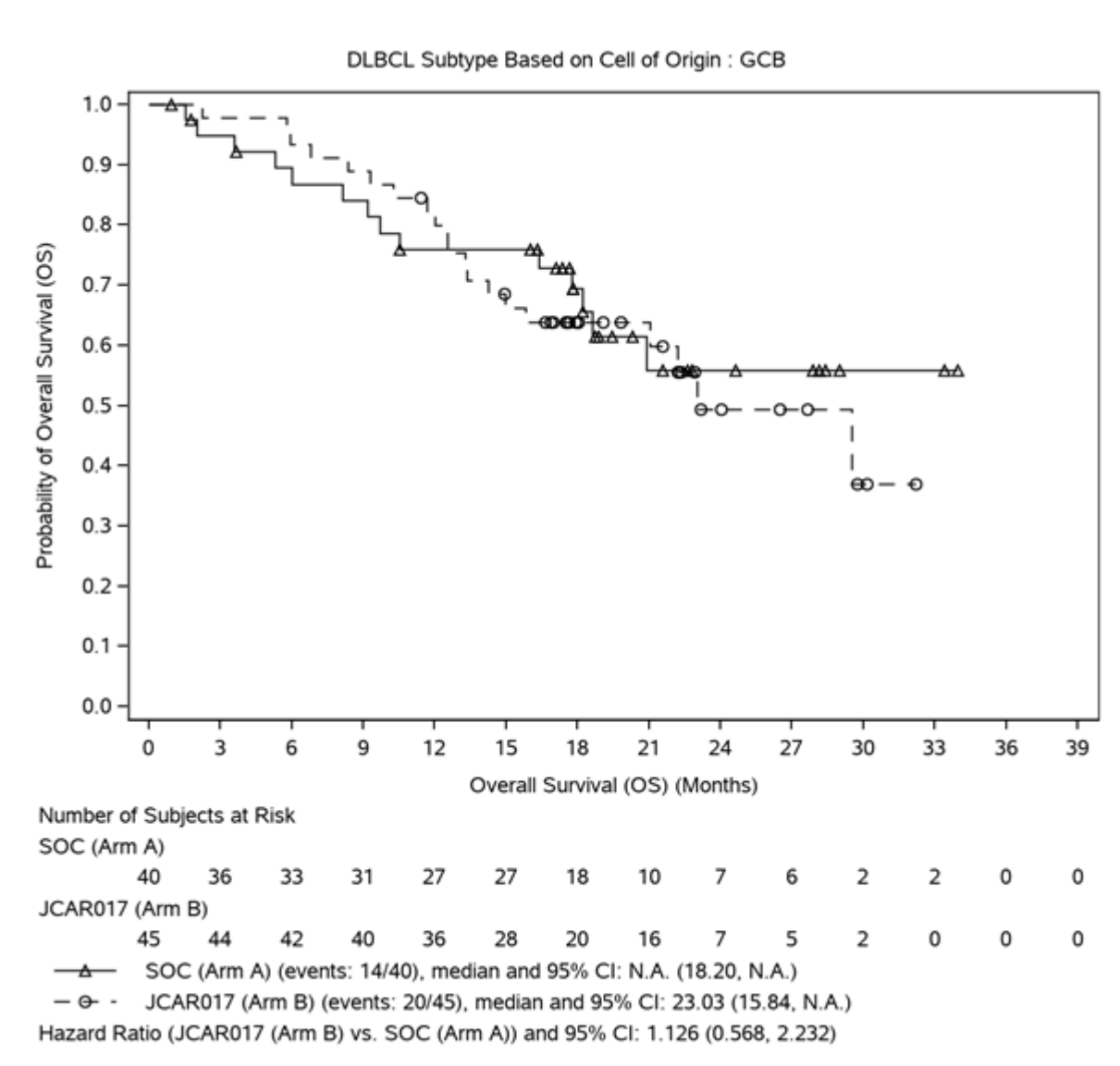


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – DLBCL-Subtyp basierend auf Zellursprung: GCB
 Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

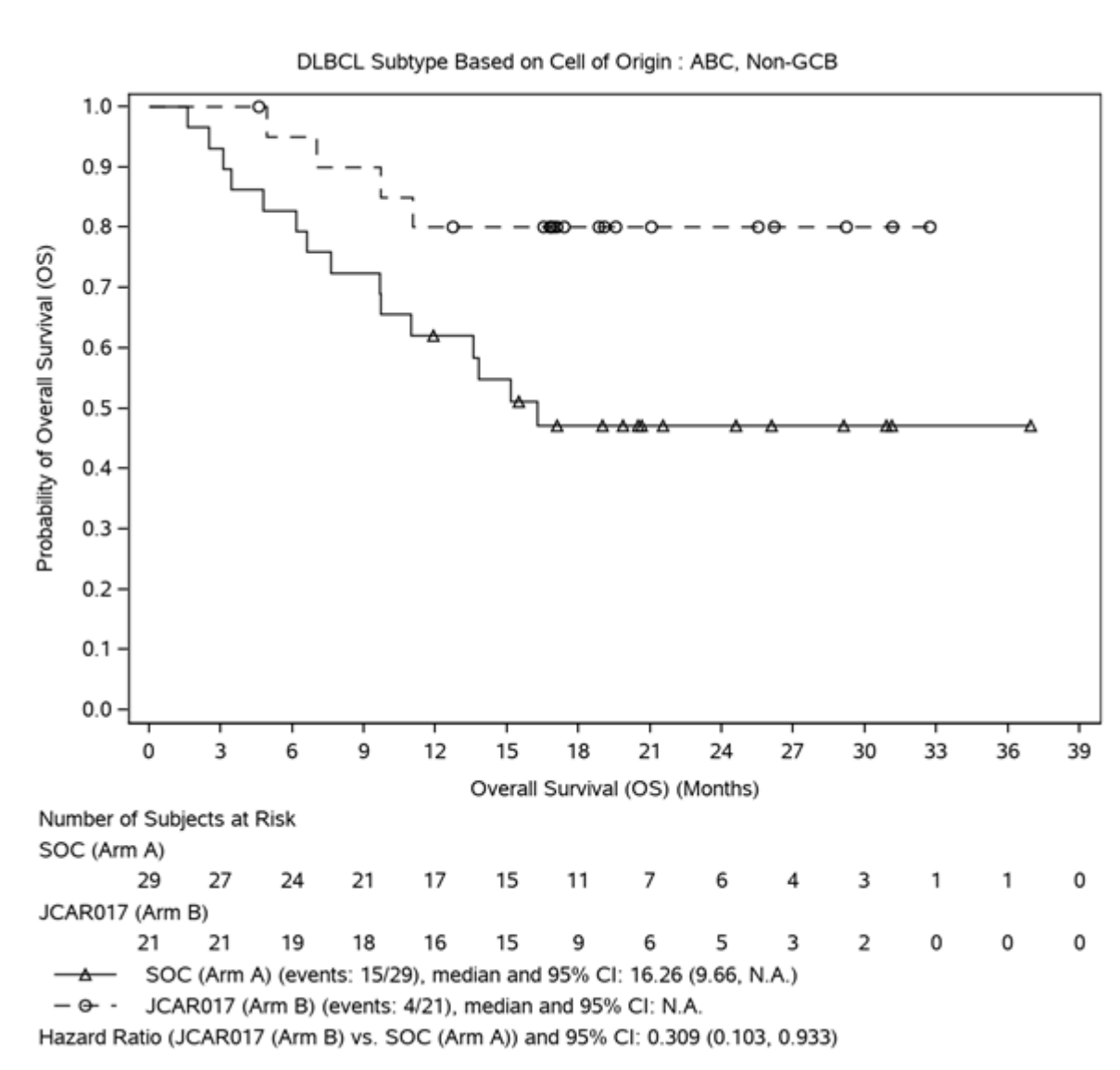


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – DLBCL-Subtyp basierend auf Zellursprung: ABC, non-GCB

Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

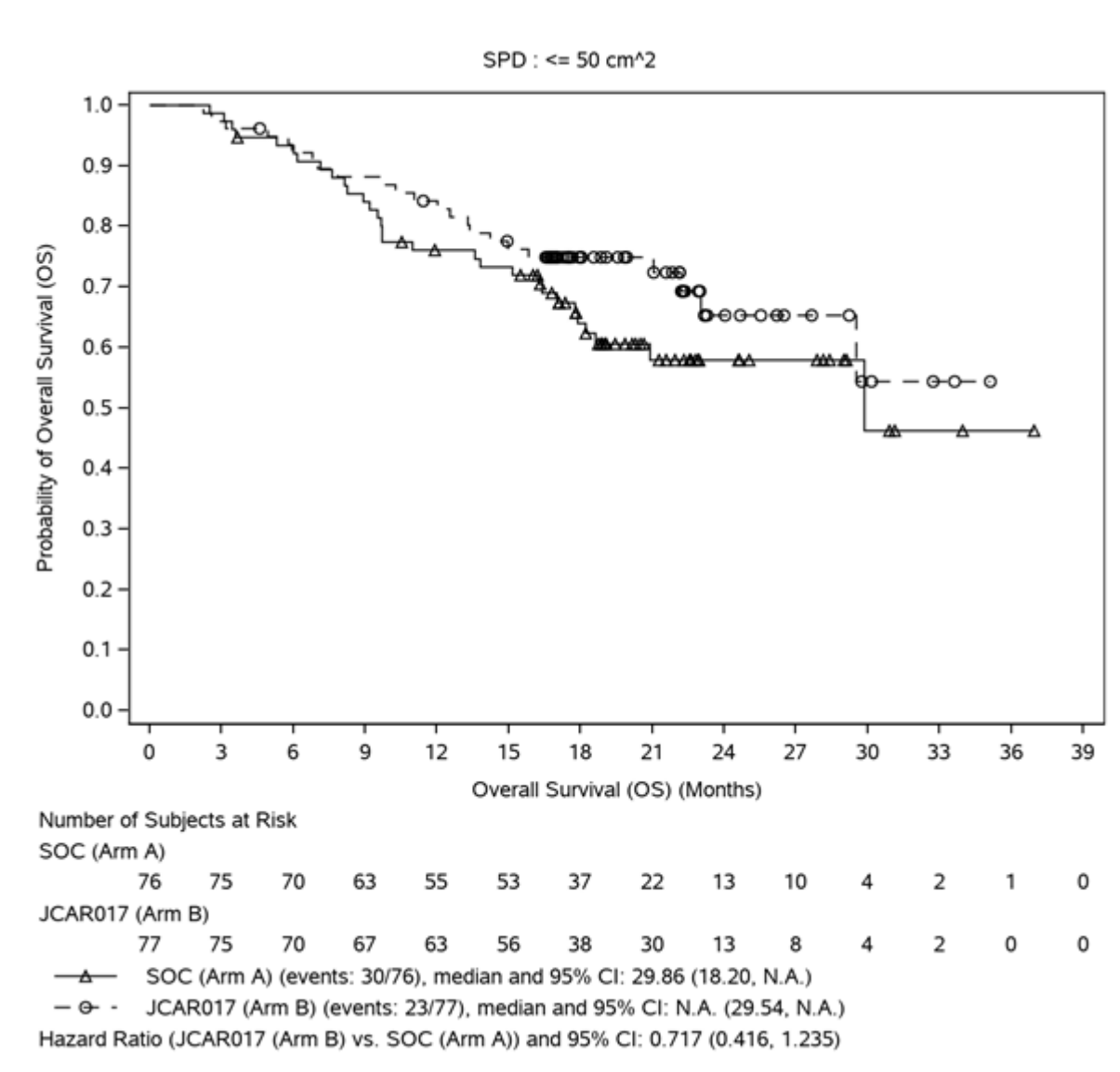


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – SPD: $\leq 50 \text{ cm}^2$

Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

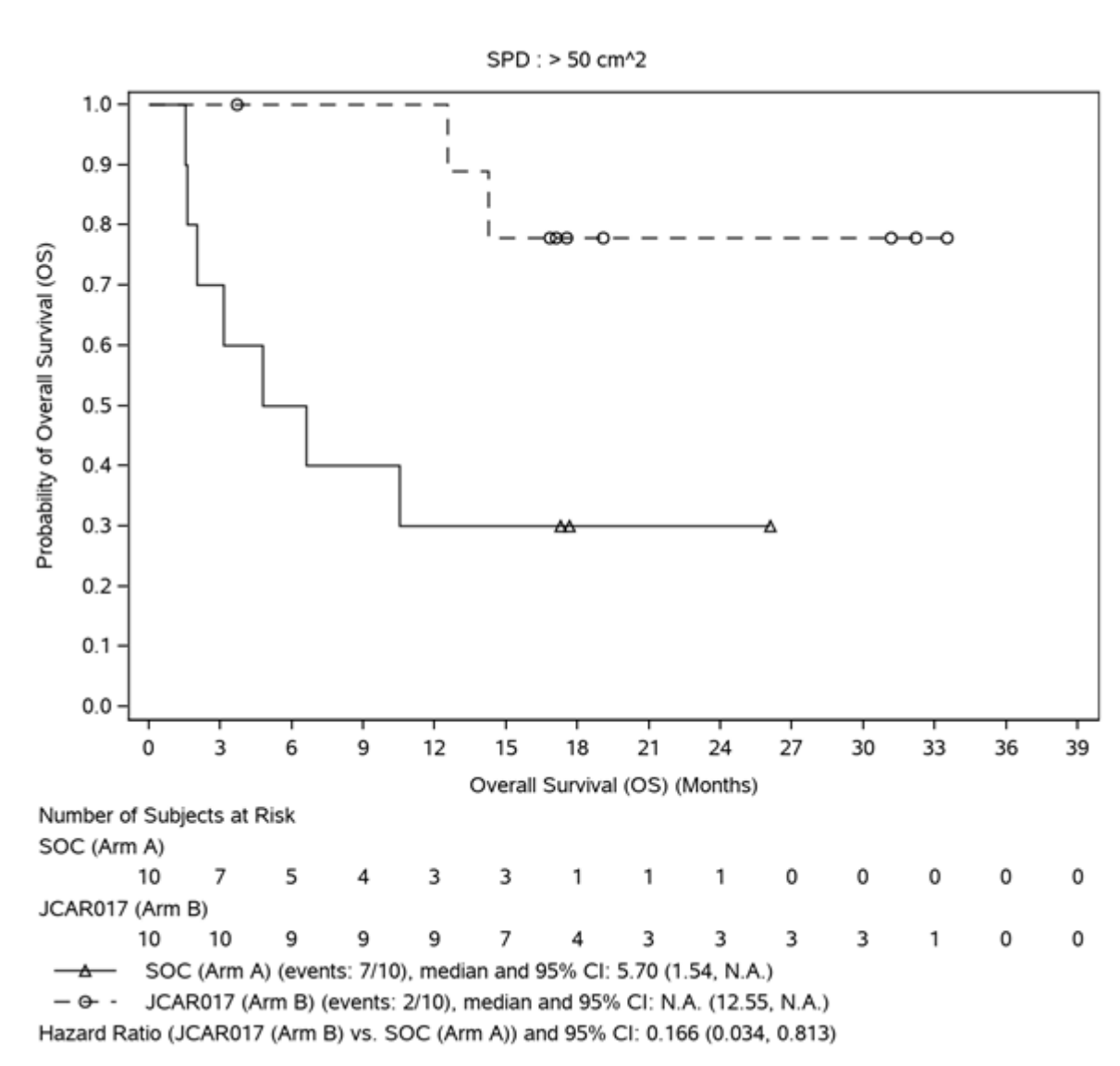


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – SPD: > 50 cm²

Datenschnitt: 13.05.2022; ITT-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus der Studie TRANSFORM

| TRANSFORM | | | | | | |
|--|----------------------|--|----------------------|--|--|----------------------------------|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC | |
| N | 92 | | 92 | | | |
| UE nach signifikanten Subgruppen | n (%) | Mediane Zeit bis zu einem UE Monaten ¹ [95%-KI] | n (%) | Mediane Zeit bis zu einem UE Monaten ¹ [95%-KI] | HR ² [95%-KI] p-Wert ³ | Interaktions-p-Wert ⁴ |
| Jegliche UE – Gesamtraten | | | | | | |
| SPD | | | | | | |
| ≤ 50 cm ² | 75 (98,7) N = 76 | 0,10 [0,07; 0,13] | 77 (100,0) N = 77 | 0,13 [0,07; 0,30] | 0,678 [0,487; 0,942] 0,0207 | 0,0036 |
| > 50 cm ² | 10 (100,0) N = 10 | 0,16 [0,03; 0,30] | 10 (100,0) N = 10 | 0,07 [0,03; 0,07] | 2,418 [0,809; 7,226] 0,1140 | |
| Jegliche UE nach SOC und PT | | | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, <i>Thrombozytopenie</i> | | | | | | |
| Geschlecht | | | | | | |
| Männlich | 40 (66,7) N = 44 | 2,76 [1,18; 2,99] | 30 (68,2) N = 60 | 1,53 [0,46; 2,17] | 1,012 [0,628; 1,629] 0,9620 | 0,0054 |
| Weiblich | 26 (83,9) N = 48 | 0,53 [0,39; 1,12] | 25 (52,1) N = 31 | 2,92 [1,61; NA] | 0,394 [0,225; 0,690] 0,0011 | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, <i>Febrile Neutropenie</i> | | | | | | |
| DLBCL-Subtyp basierend auf Zellursprung | | | | | | |
| GCB | 7 (17,9) N = 45 | NA [3,71; NA] | 10 (22,2) N = 39 | NA | 1,088 [0,411; 2,879] 0,8644 | 0,0361 |
| ABC, non-GCB | 10 (34,5) N = 21 | 4,14 [2,96; NA] | 1 (4,8) N = 29 | NA | 0,084 [0,010; 0,668] 0,0193 | |
| ECOG-PS | | | | | | |
| 0 | 17 (34,7) N = 46 | NA [3,19; NA] | 5 (10,9) N = 49 | NA | 0,232 [0,085; 0,638] 0,0046 | 0,0370 |
| ≥ 1 | 7 (16,7) N = 46 | NA [3,25; NA] | 10 (21,7) N = 42 | NA | 1,106 [0,417; 2,933] 0,8400 | |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, <i>Hypophosphatämie</i> | | | | | | |
| NHL-Subtyp basierend auf Chromosomentranslokation | | | | | | |
| DHL/THL | 2 (10,5) N = 22 | NA [3,78; NA] | 4 (18,2) N = 19 | NA | 1,202 [0,214; 6,767] 0,8344 | 0,0426 |
| non-DHL/THL | 15 (20,8) N = 70 | NA | 3 (4,3) N = 72 | NA | 0,157 [0,045; 0,547] 0,0037 | |

| TRANSFORM | | | | | | |
|---|---------------------|---|----------------------|---|---|----------------------------------|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC | |
| N | 92 | | 92 | | | |
| UE nach signifikanten Subgruppen | n (%) | Mediane Zeit bis zu einem UE Monaten ¹ [95-%-KI] | n (%) | Mediane Zeit bis zu einem UE Monaten ¹ [95-%-KI] | HR ² [95-%-KI] p-Wert ³ | Interaktions-p-Wert ⁴ |
| SOC: Erkrankungen des Immunsystems | | | | | | |
| Konsolidierte Abstammung | | | | | | |
| Weiß | 3 (5,6) N = 54 | NA | 29 (53,7) N = 54 | 2,96 [1,31; NA] | 11,456 [3,487; 37,638] < 0,0001 | 0,0048 |
| Andere | 5 (41,7) N = 16 | 3,12 [2,89; NA] | 7 (43,8) N = 12 | NA [1,35; NA] | 1,064 [0,336, 3,368] 0,9156 | |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Gesamtraten | | | | | | |
| Status des Ansprechens auf vorherige Chemotherapie | | | | | | |
| Chemorefraktär | 14 (77,8) N = 14 | 0,71 [0,33; 2,40] | 26 (100,0) N = 26 | 0,34 [0,30; 0,49] | 2,409 [1,190; 4,876] 0,0146 | 0,0054 |
| Chemosensitiv | 67 (91,8) N = 73 | 0,49 [0,39; 0,79] | 59 (89,4) N = 66 | 0,90 [0,49; 1,15] | 0,864 [0,607; 1,230] 0,4162 | |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT | | | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Thrombozytopenie | | | | | | |
| Geschlecht | | | | | | |
| Männlich | 38 (63,3) N = 44 | 2,83 [1,77; 3,09] | 27 (61,4) N = 60 | 1,86 [0,53; NA] | 0,919 [0,558; 1,513] 0,7391 | 0,0034 |
| Weiblich | 24 (77,4) N = 48 | 0,59 [0,46; 1,28] | 19 (39,6) N = 31 | NA [1,91; NA] | 0,336 [0,182; 0,620] 0,0005 | |
| SPD | | | | | | |
| ≤ 50 cm ² | 52 (68,4) N = 77 | 2,73 [1,28; 2,96] | 34 (44,2) N = 76 | NA [2,10; NA] | 0,514 [0,331; 0,797] 0,0029 | 0,0306 |
| > 50 cm ² | 6 (60,0) N = 10 | 0,79 [0,16; NA] | 10 (100,0) N = 10 | 0,84 [0,33; 1,68] | 1,554 [0,560; 4,315] 0,3977 | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Febrile Neutropenie | | | | | | |
| sAAIPI | | | | | | |
| 0 oder 1 | 15 (27,8) N = 56 | NA [3,71; NA] | 4 (7,1) N = 54 | NA | 0,192 [0,063; 0,585] 0,0037 | 0,0480 |
| 2 oder 3 | 6 (16,2) N = 36 | NA | 7 (19,4) N = 37 | NA | 1,100 [0,366; 3,305] 0,8653 | |

| TRANSFORM | | | | | | |
|---|---------------------|--|---------------------|--|--|----------------------------------|
| | SoC | | Liso-Cel | | Liso-Cel vs. SoC | |
| N | 92 | | 92 | | | |
| UE nach signifikanten Subgruppen | n (%) | Mediane Zeit bis zu einem UE Monaten ¹ [95%-KI] | n (%) | Mediane Zeit bis zu einem UE Monaten ¹ [95%-KI] | HR ² [95%-KI] p-Wert ³ | Interaktions-p-Wert ⁴ |
| SUE – Gesamtraten | | | | | | |
| NHL-Typ | | | | | | |
| DLBCL | 29 (50,0) N = 58 | 3,65 [2,73; NA] | 24 (40,0) N = 60 | 4,40 [2,79; NA] | 0,726 [0,419; 1,256] 0,2524 | 0,0426 |
| HGBCL | 9 (45,0) N = 20 | 3,02 [1,58; NA] | 17 (77,3) N = 22 | 1,54 [1,02; 3,52] | 2,040 [0,905; 4,597] 0,0855 | |
| PMBCL | 4 (44,4) N = 9 | NA [0,30; NA] | 2 (25,0) N = 8 | NA [0,03; NA] | 0,507 [0,092; 2,794] 0,4356 | |
| NHL-Subtyp basierend auf Chromosomentranslokation | | | | | | |
| DHL/THL | 8 (42,1) N = 19 | NA [1,58; NA] | 17 (77,3) N = 22 | 1,54 [1,02; 3,52] | 2,146 [0,923; 4,993] 0,0762 | 0,0110 |
| Non-DHL/THL | 37 (51,4) N = 72 | 3,09 [2,53; NA] | 27 (38,6) N = 70 | 4,40 [4,40; NA] | 0,646 [0,391; 1,068] 0,0885 | |
| Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population n = Anzahl der Patient:innen mit einem UE; n (%) = Anteil der Patient:innen mit einem UE; N: Anzahl der Patient:innen gesamt ¹ Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tod) nach Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95%-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley ² Unstratifiziertes Cox-Modell: HR ist Liso-Cel vs. SoC ³ Basierend auf einem unstratifizierten Cox-Modell ⁴ Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe-Interaktion Abkürzungen: DHL: Double-Hit-Lymphom; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht erreicht (not available); NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (secondary age-adjusted International Prognostic Index); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SoC: Therapiestandard (Standard of Care); SPD: Summe der Tumordurchmesser (Sum of product diameters); SUE: schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; THL: Triple-Hit-Lymphom | | | | | | |

Die Subgruppenanalyse für die Unerwünschten Ereignisse zeigt Effektmodifikationen bei den Gesamtraten jeglicher UE für die Subgruppe SPD, bei dem PT Thrombozytopenie für das Geschlecht, bei dem PT Febrile Neutropenie für den DLBCL-Subtyp basierend auf den Zellursprung und den ECOG-PS, bei dem PT Hypophosphatämie für den NHL-Subtyp basierend auf Chromosomentranslokation und bei dem SOC Erkrankungen des Immunsystems für die konsolidierte Abstammung. Effektmodifikationen liegen auch bei der Gesamtrate schwerer UE (CTCAE Grad ≥ 3) für den Status des Ansprechens auf die vorherige Chemotherapie sowie für das PT Thrombozytopenie bei Geschlecht und SPD und das PT

Febrile Neutropenie für den sAAIPI vor. Bei den Gesamtraten der SUE liegen Effektmodifikationen bei dem NHL-Typ und NHL-Subtyp basierend auf der Chromosomentranslokation vor.

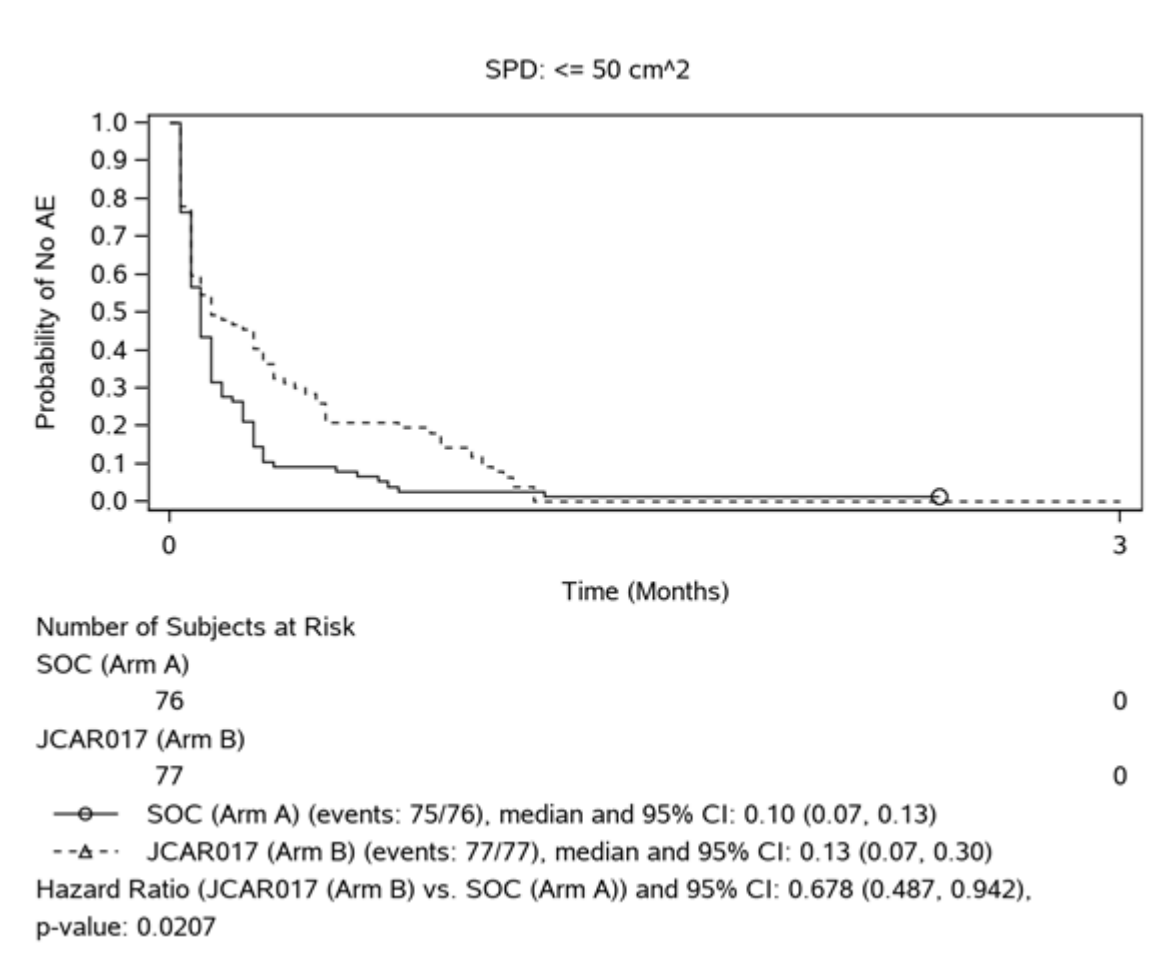


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – SPD: $\leq 50 \text{ cm}^2$

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

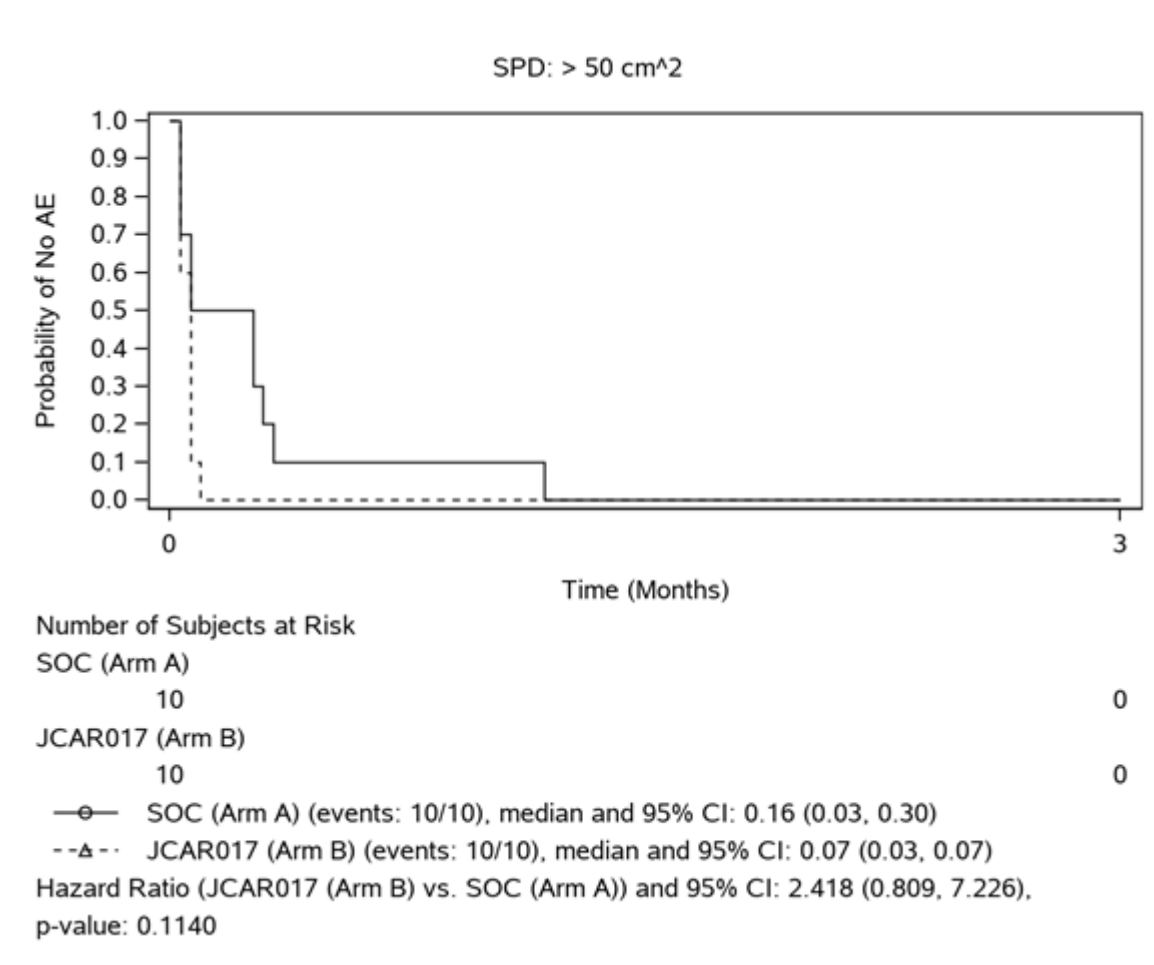


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – SPD: > 50 cm²

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

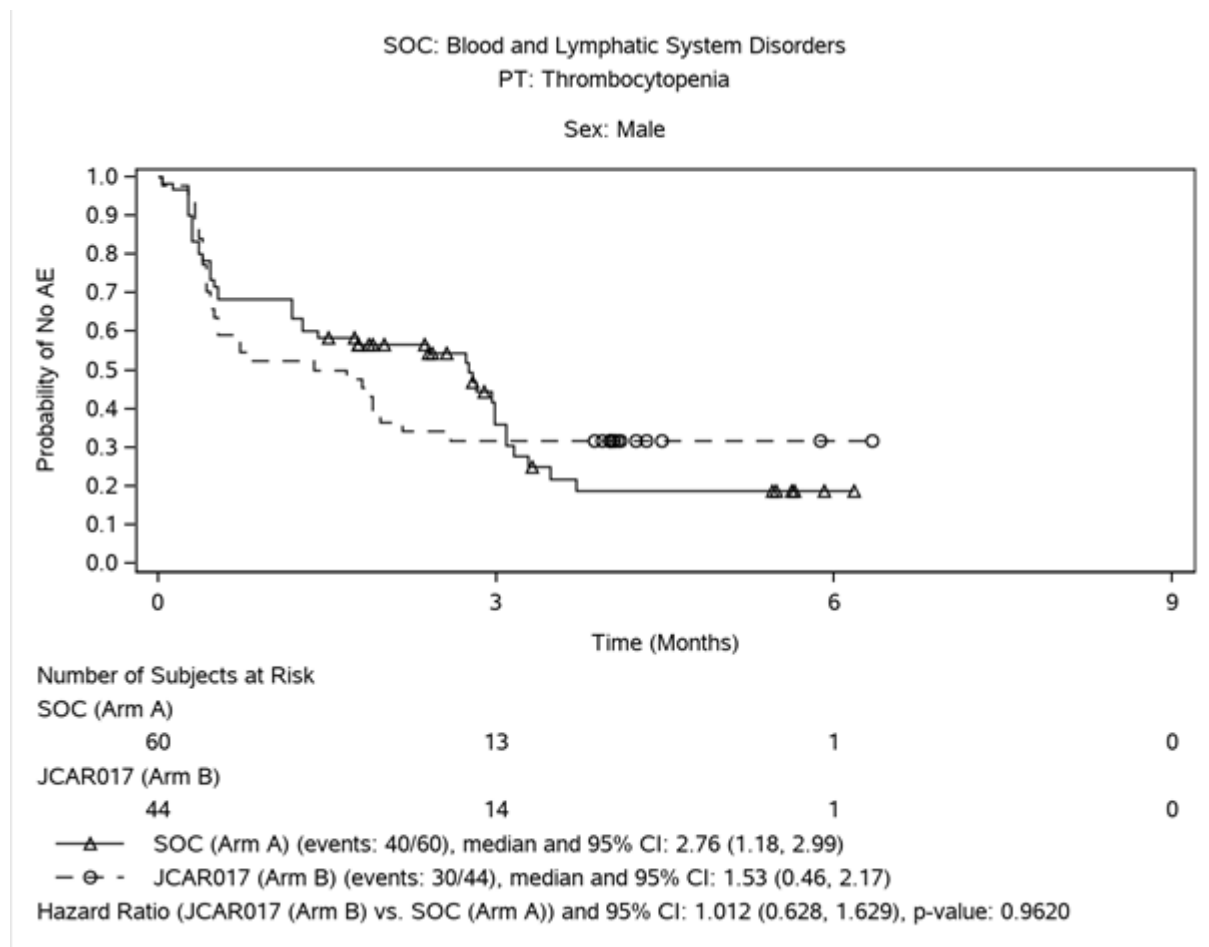


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (PT Thrombozytopenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Geschlecht: Männlich

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

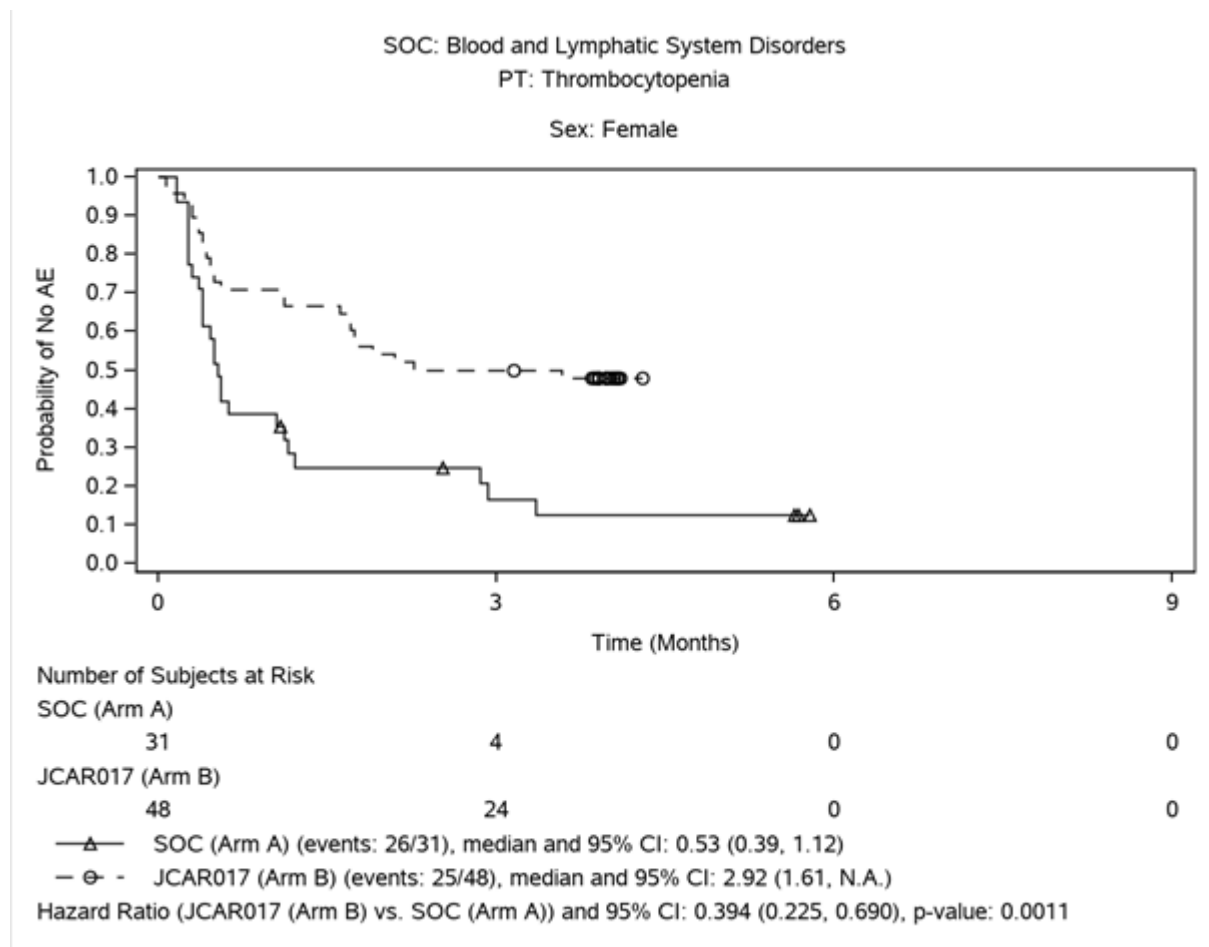


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (PT Thrombozytopenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Geschlecht: Weiblich

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

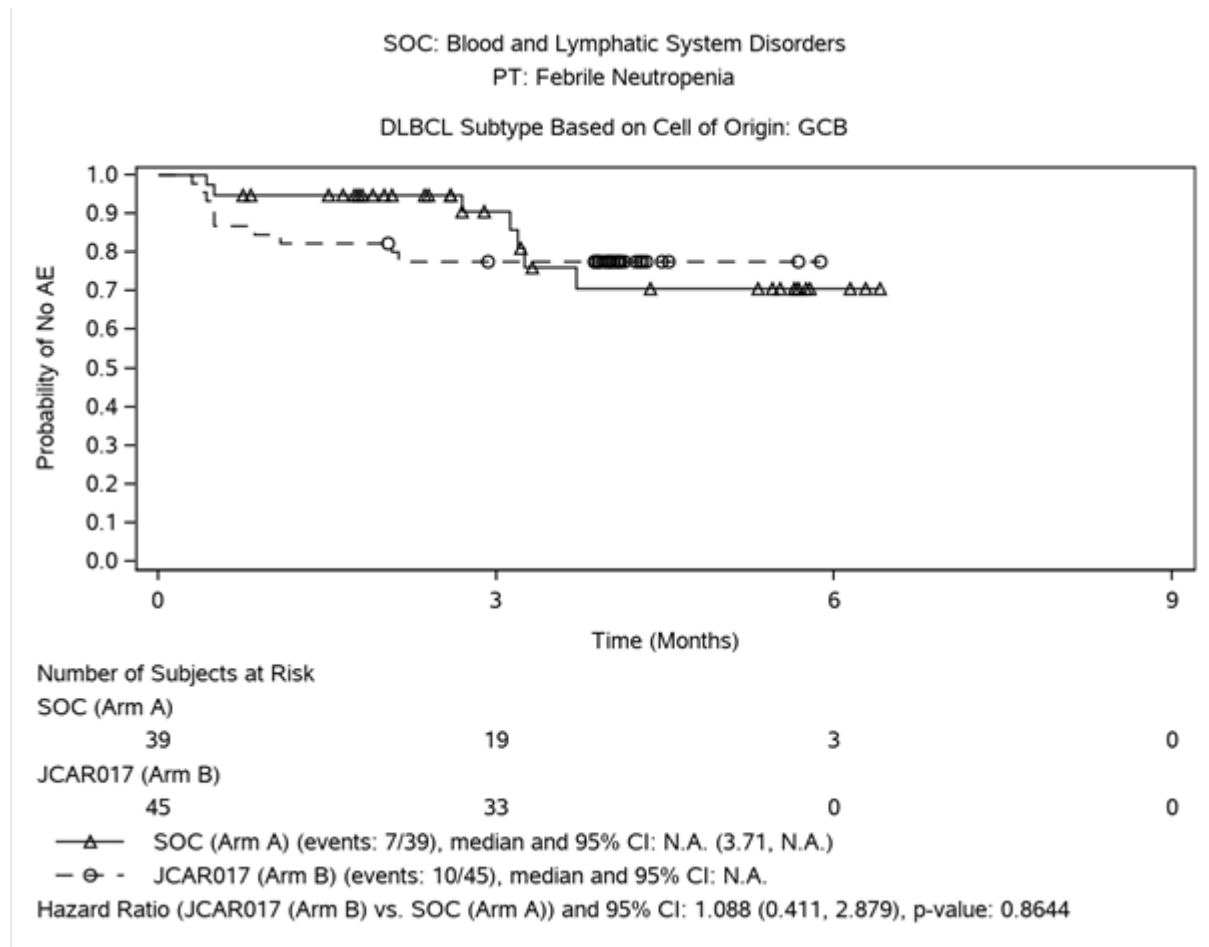


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (PT Febrile Neutropenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – DLBCL-Subtyp basierend auf Zellursprung: GCB

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

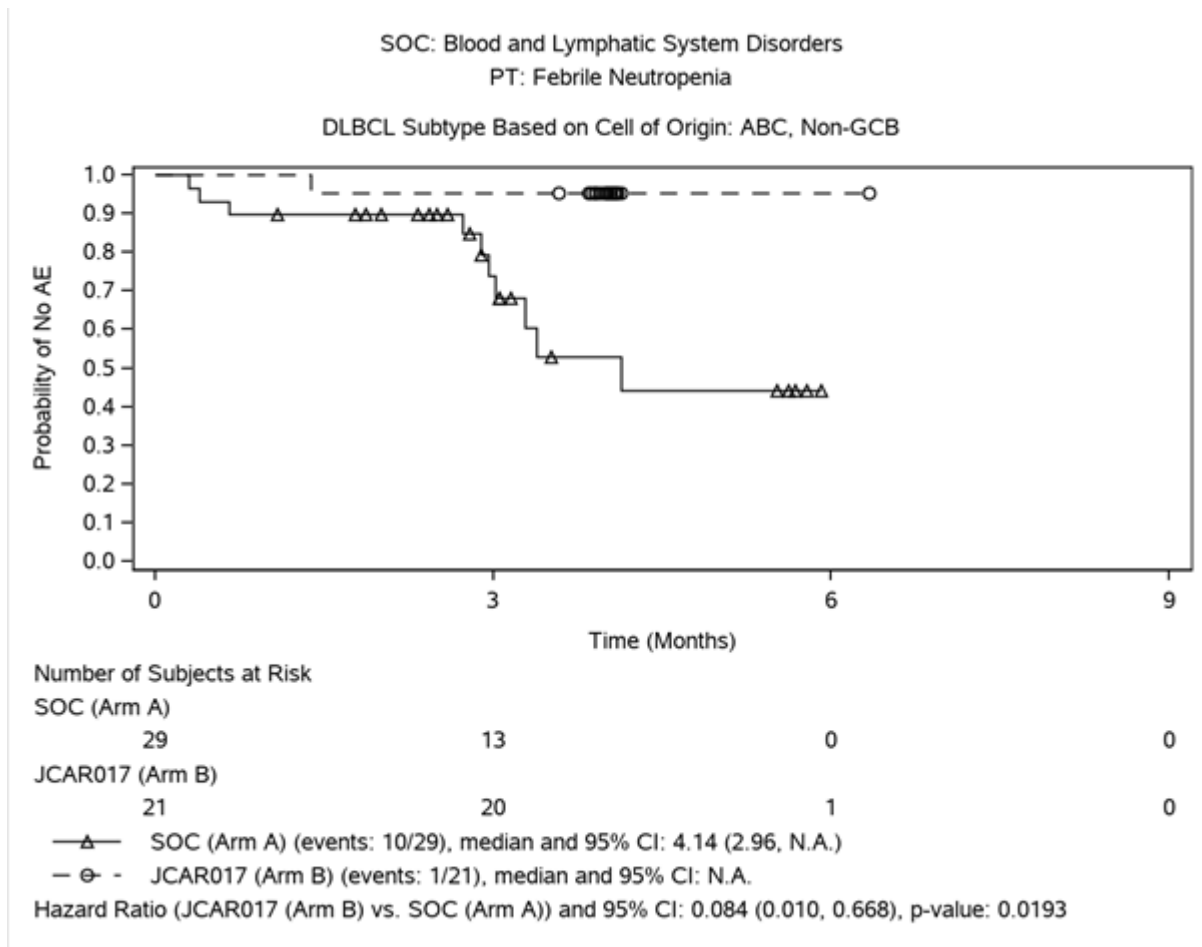


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (PT Febrile Neutropenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – DLBCL-Subtyp basierend auf Zellursprung: ABC, non-GCB
 Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

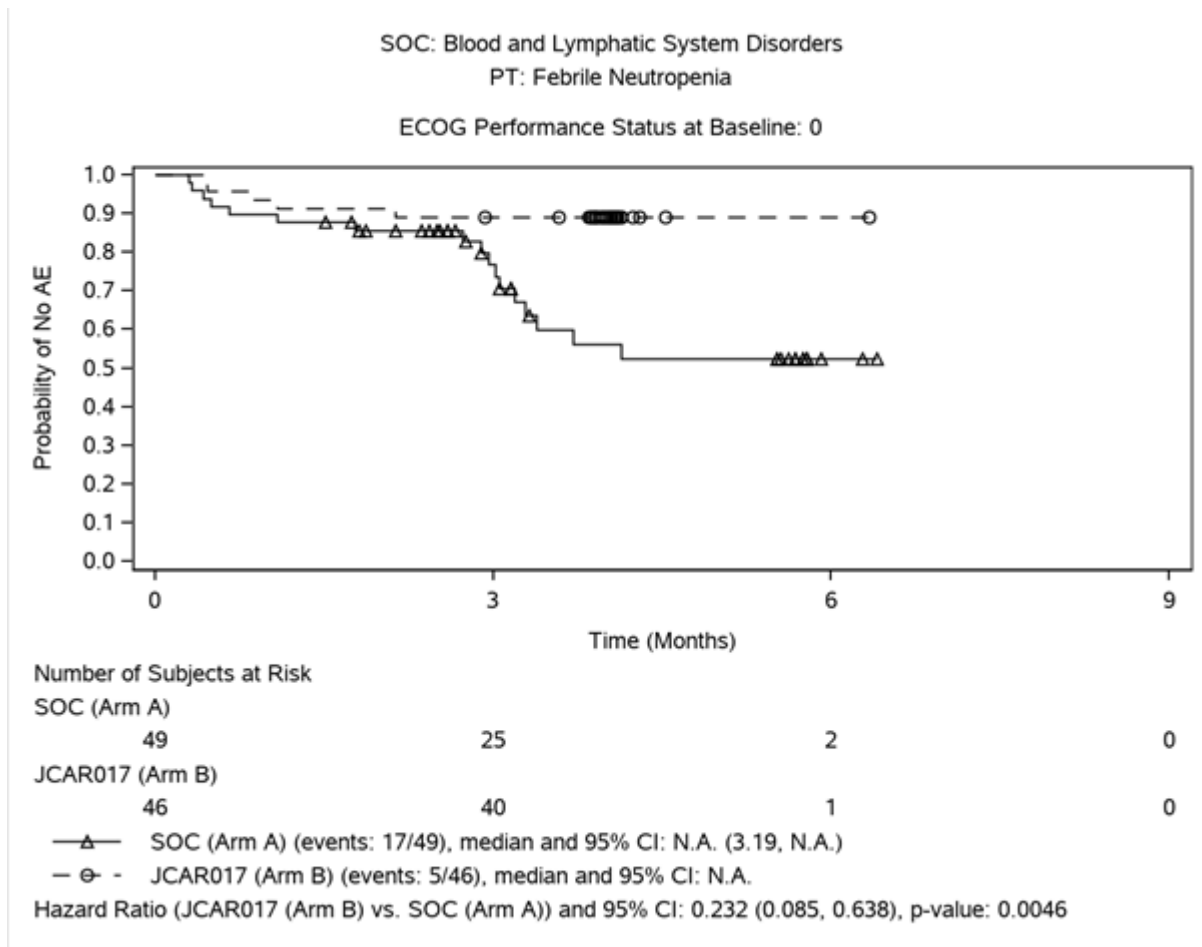


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (PT Febrile Neutropenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – DLBCL-Subtyp basierend auf Zellursprung – ECOG-PS: 0

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

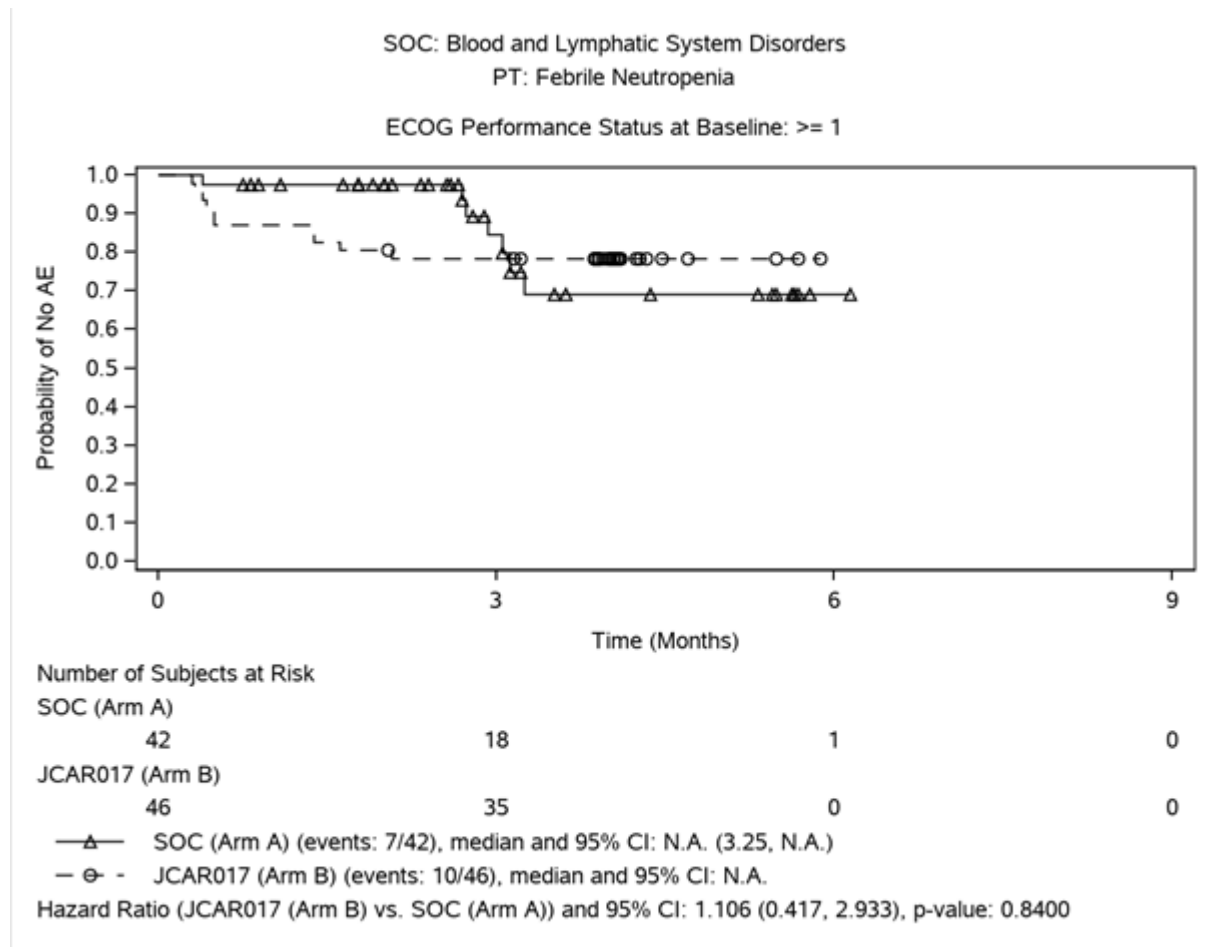


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (PT Febrile Neutropenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – DLBCL-Subtyp basierend auf Zellursprung – ECOG-PS: ≥ 1

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

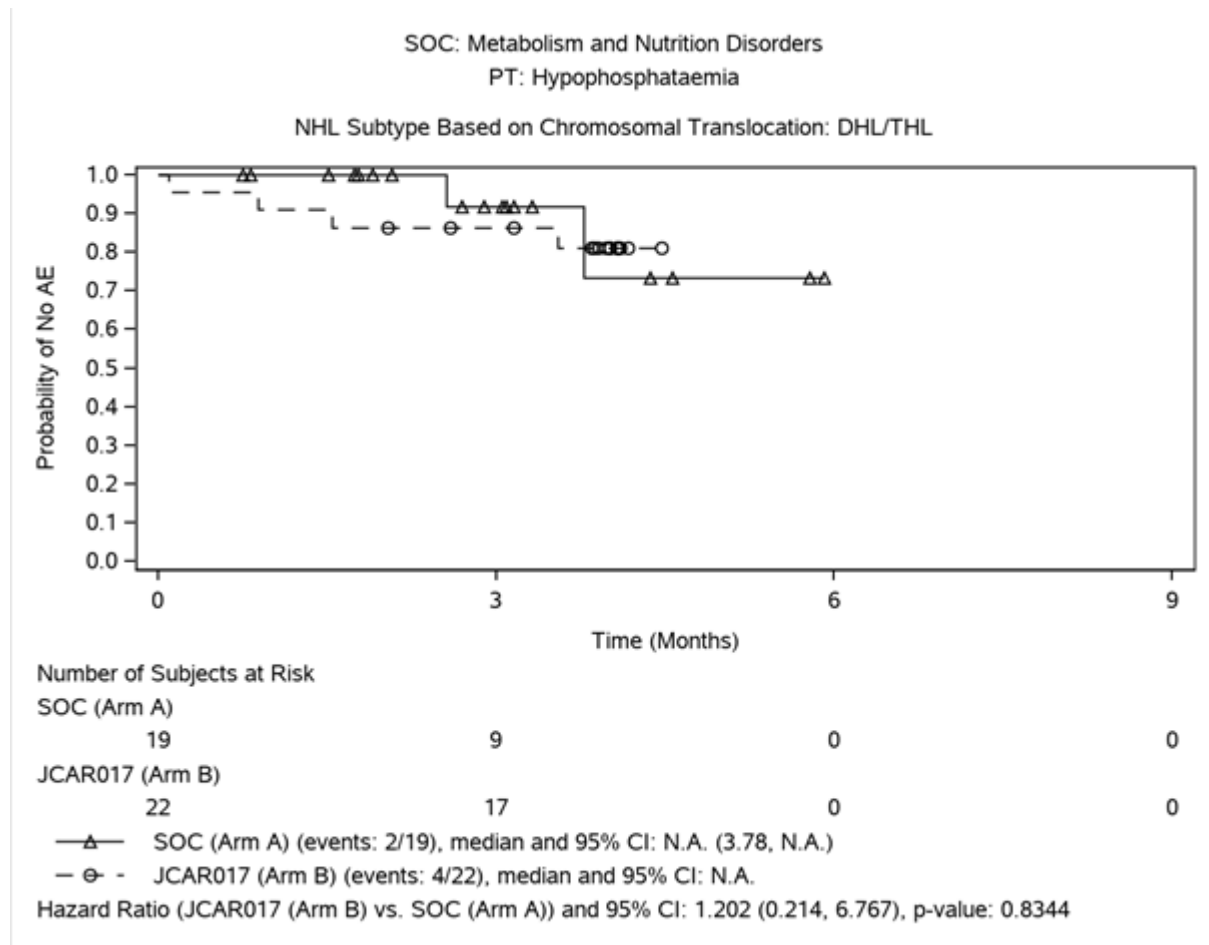


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (PT Hypophosphatämie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – NHL-Subtyp basierend auf Chromosomentranslokation: DHL/THL

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

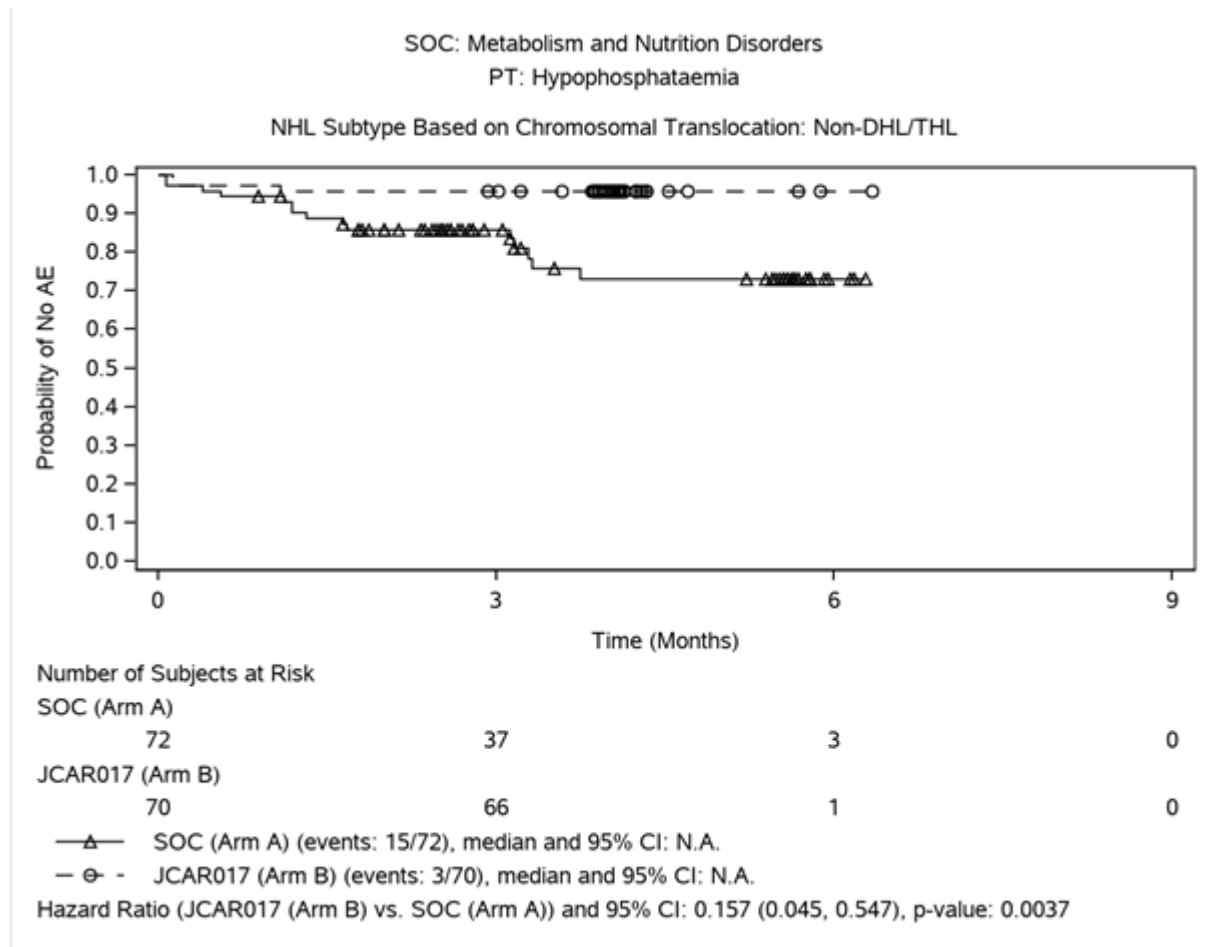


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (PT Hypophosphatämie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – NHL-Subtyp basierend auf Chromosomentranslokation: Non-DHL/THL

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

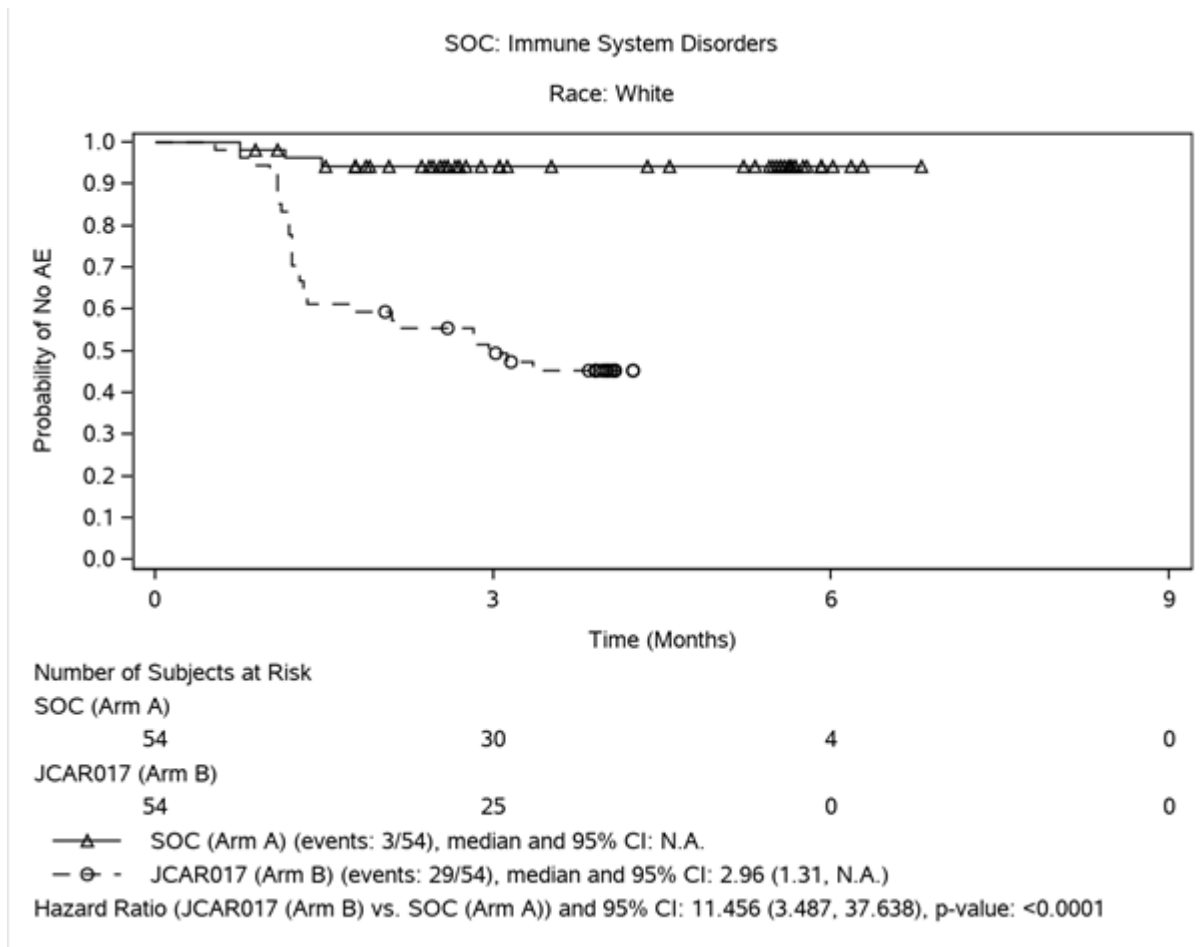


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (SOC: Erkrankungen des Immunsystems) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Konsolidierte Abstammung: Weiß

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

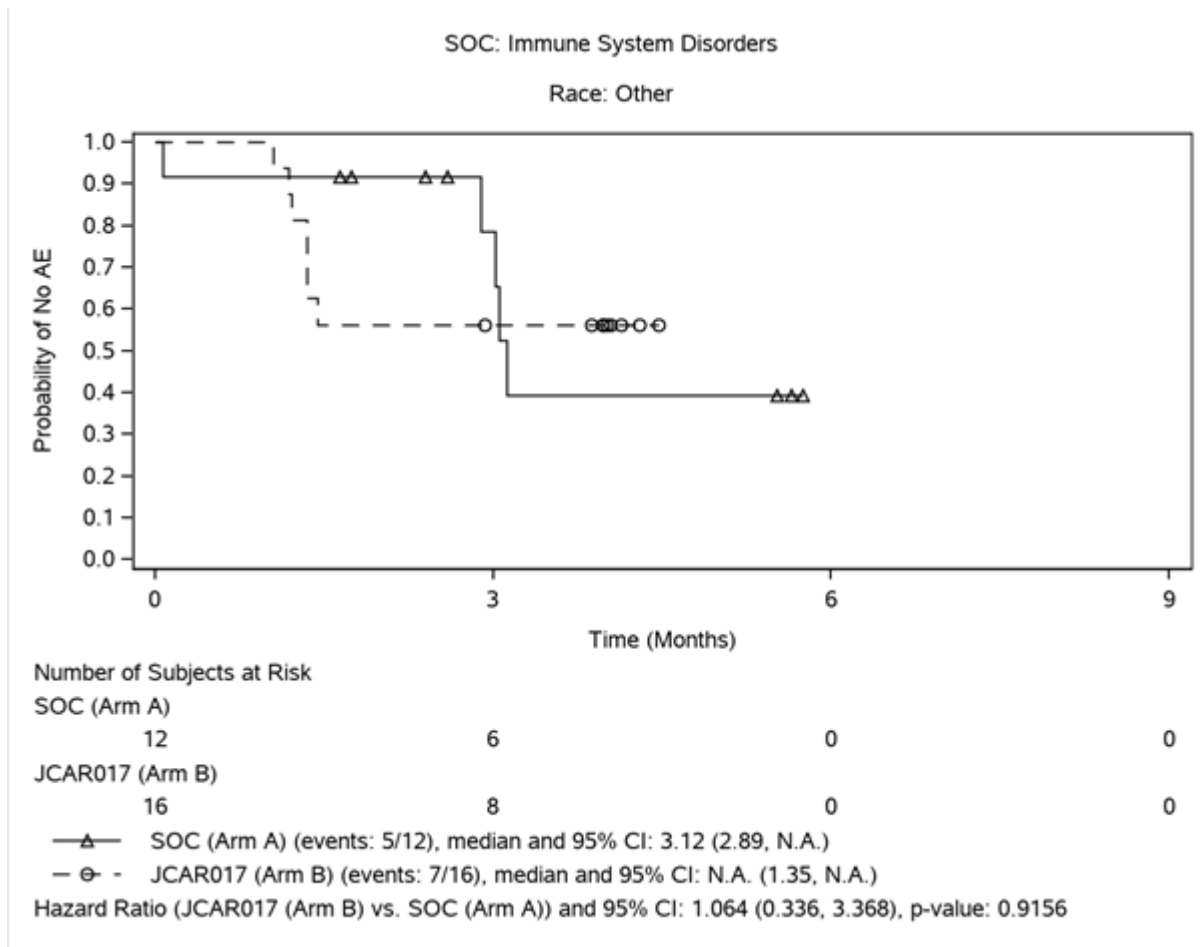


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven zu jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene (SOC Erkrankungen des Immunsystems) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Konsolidierte Abstammung: Andere

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

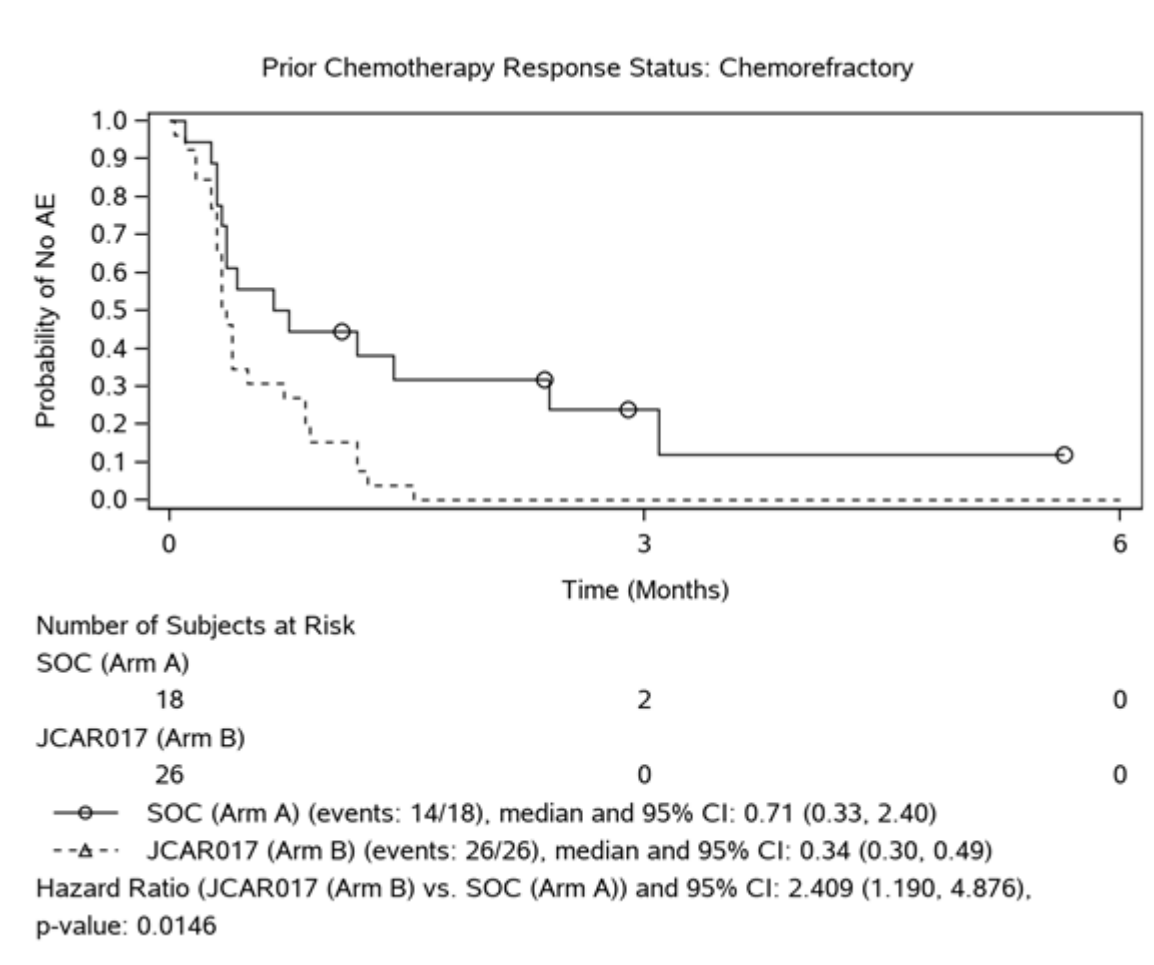


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Status des Ansprechens auf vorherige Chemotherapie: Chemorefraktär

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

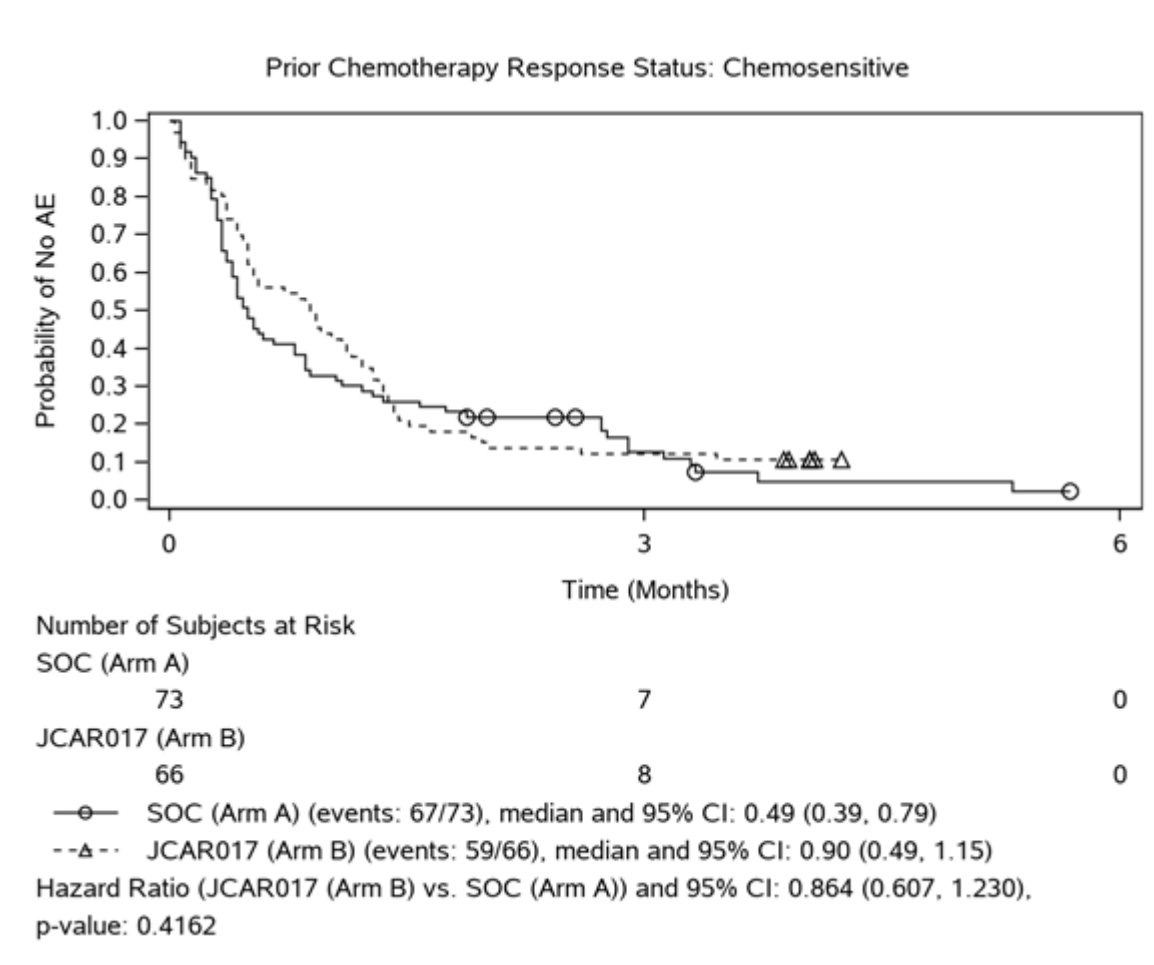


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Status des Ansprechens auf vorherige Chemotherapie: Chemosensitiv

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

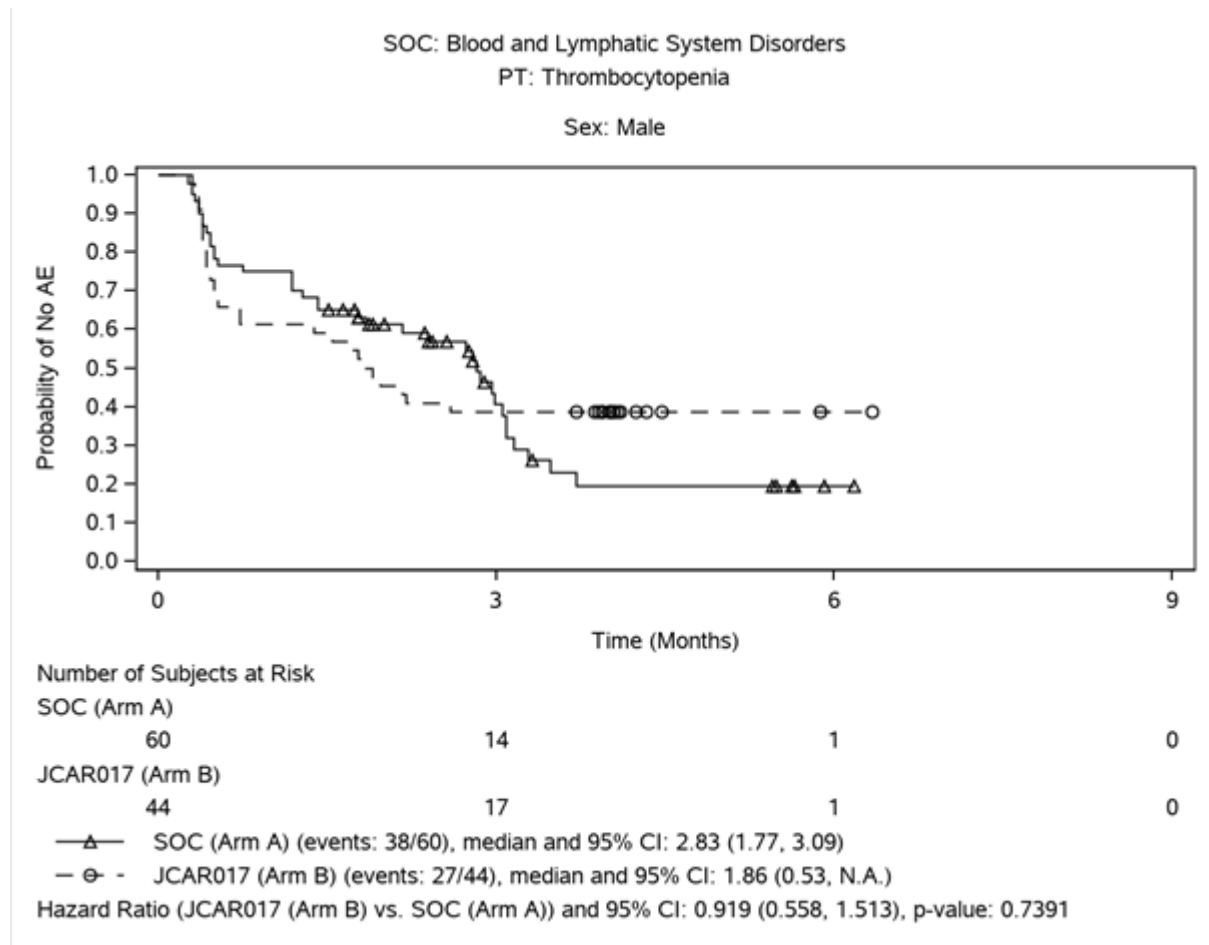


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene (PT Thrombozytopenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Geschlecht: Männlich

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

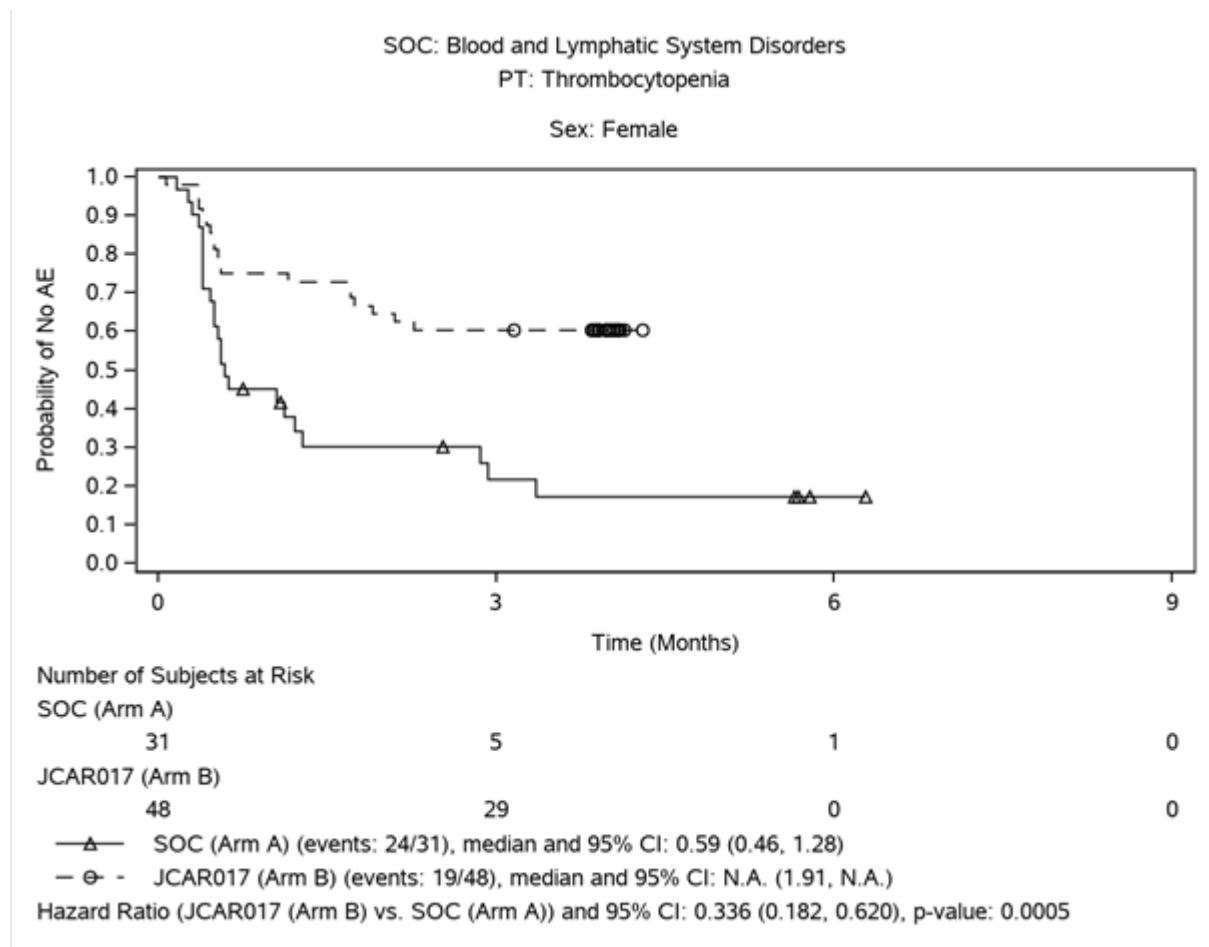


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene (PT Thrombozytopenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – Geschlecht: Weiblich

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

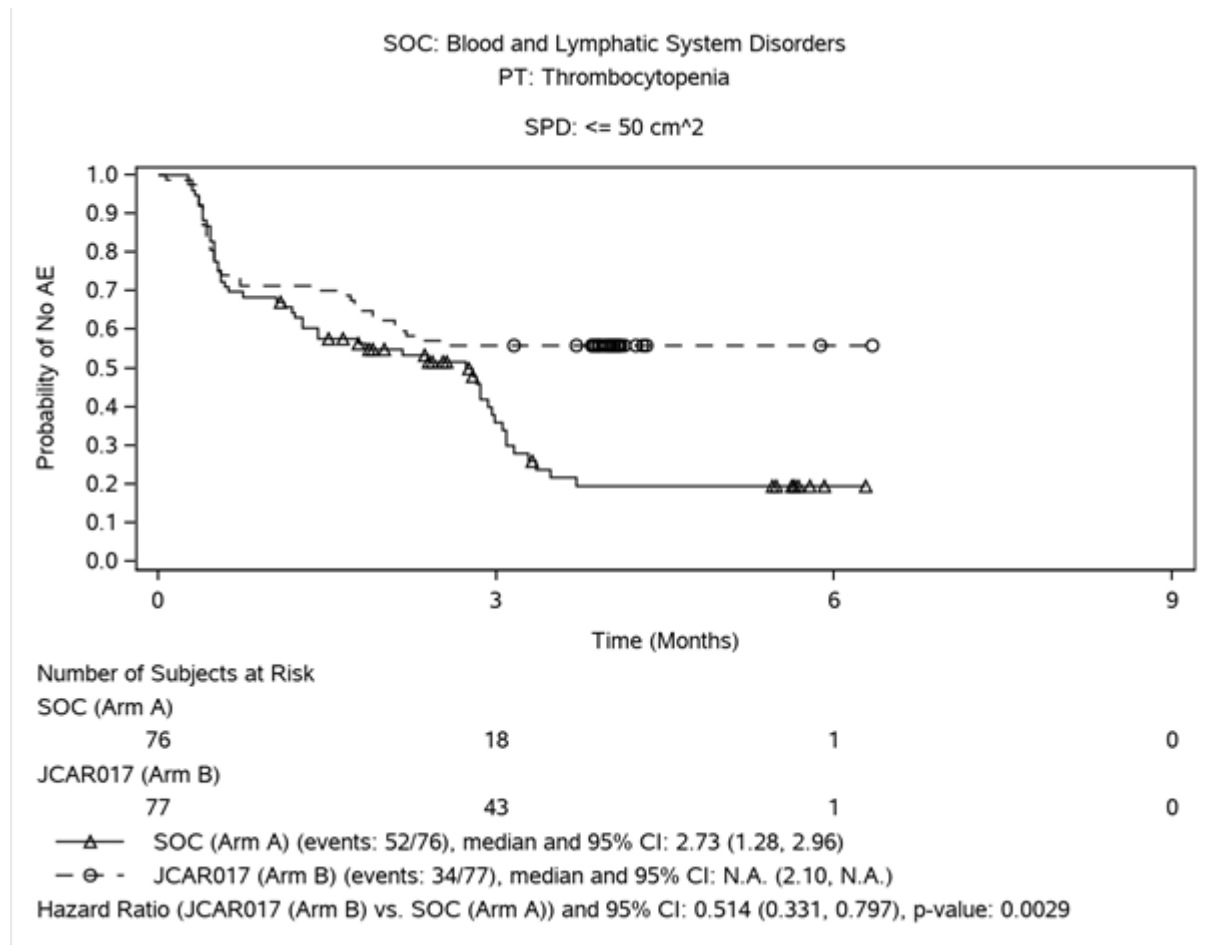


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene (PT Thrombozytopenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – SPD: $\leq 50 \text{ cm}^2$

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

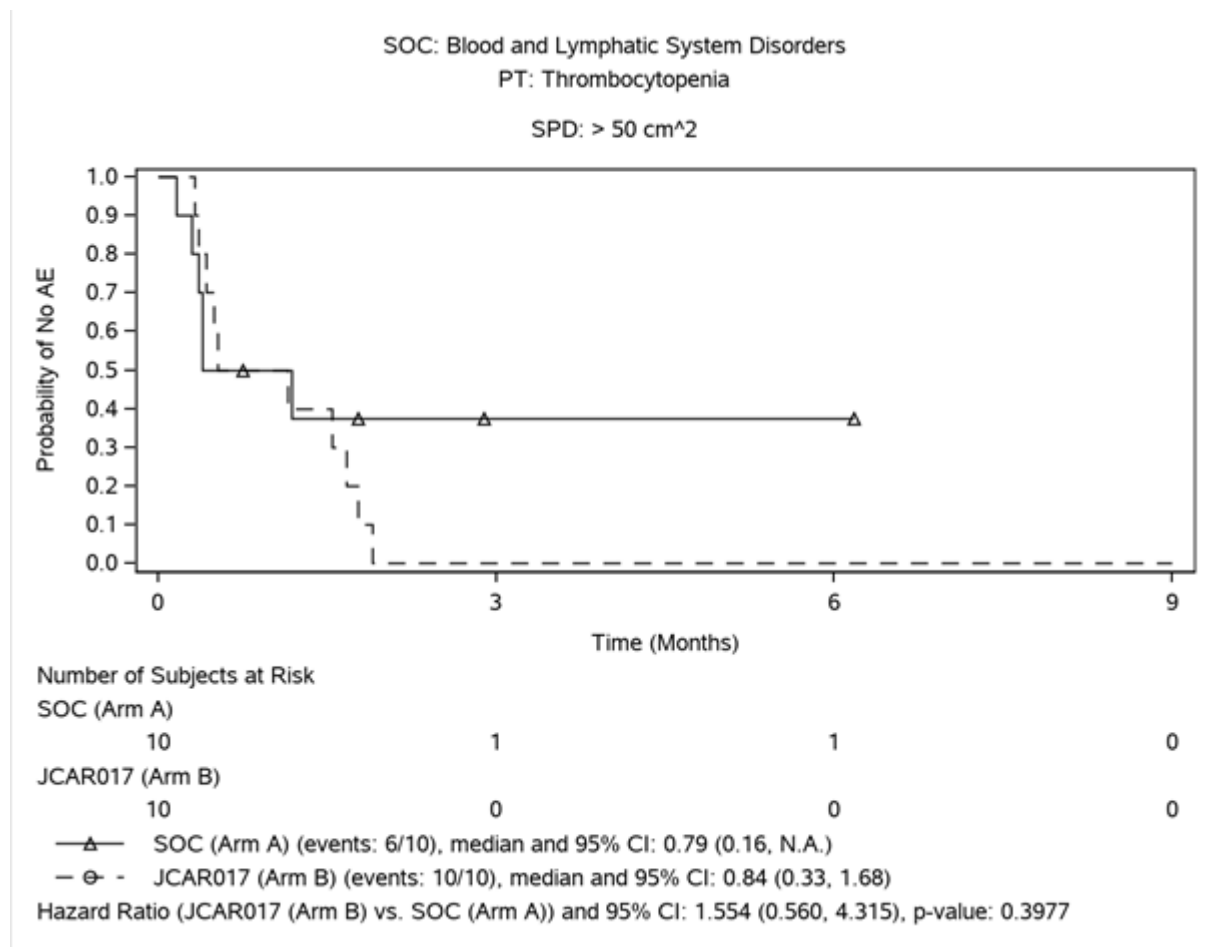


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene (PT Thrombozytopenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – SPD: > 50 cm²

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

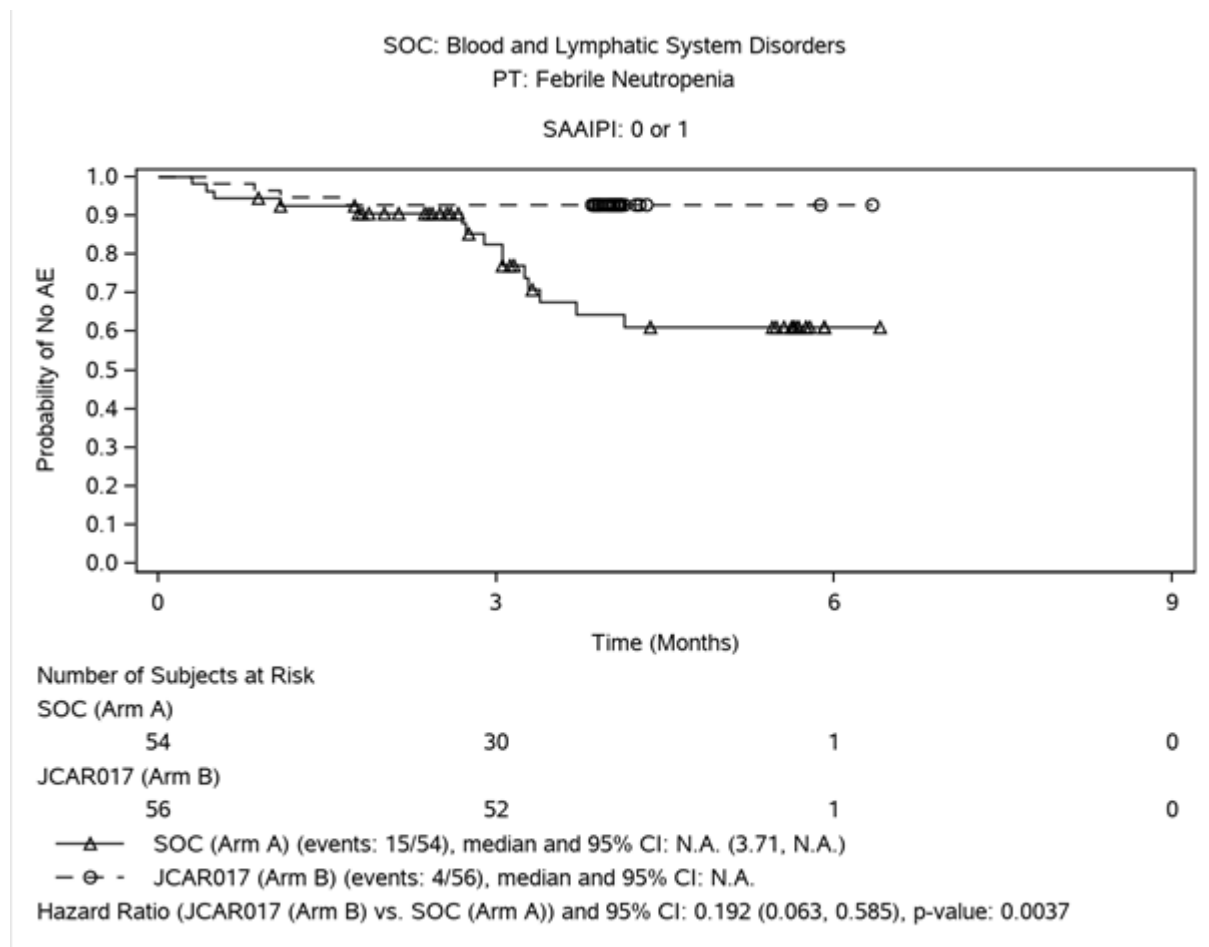


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene (PT Febrile Neutropenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – sAAIPI: 0 oder 1

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

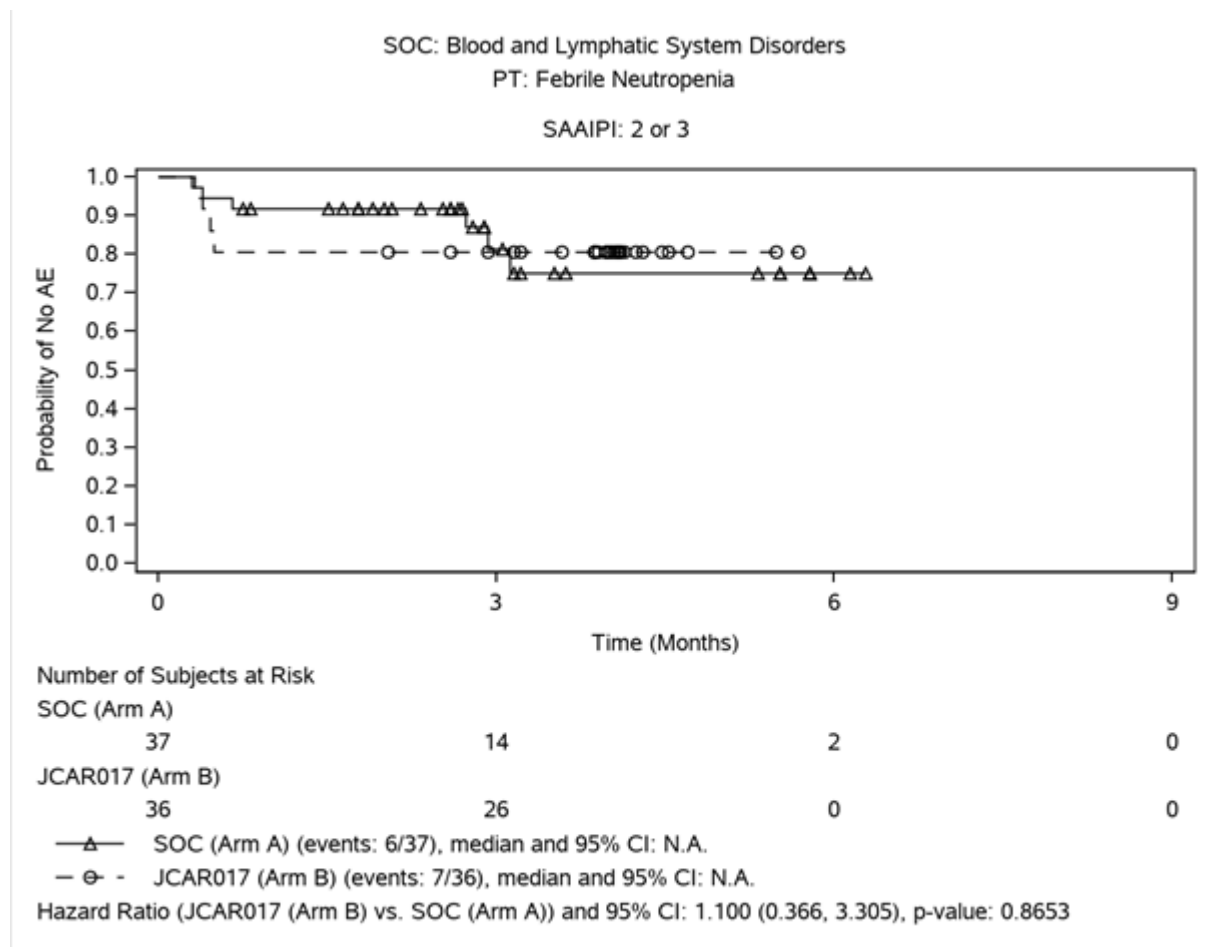


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven zu schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene (PT Febrile Neutropenie) nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – sAAIPI: 2 oder 3

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

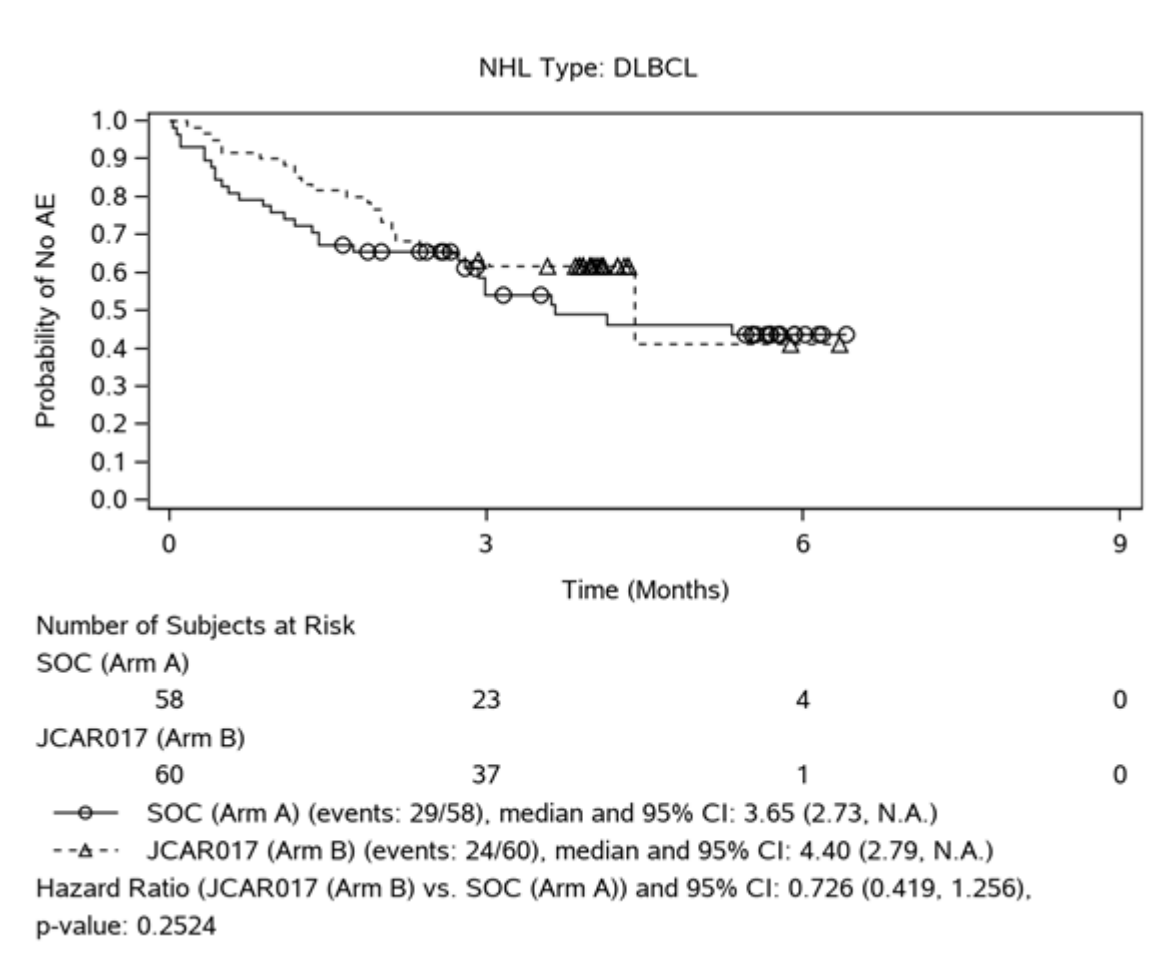


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – NHL-Typ: DLBCL

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

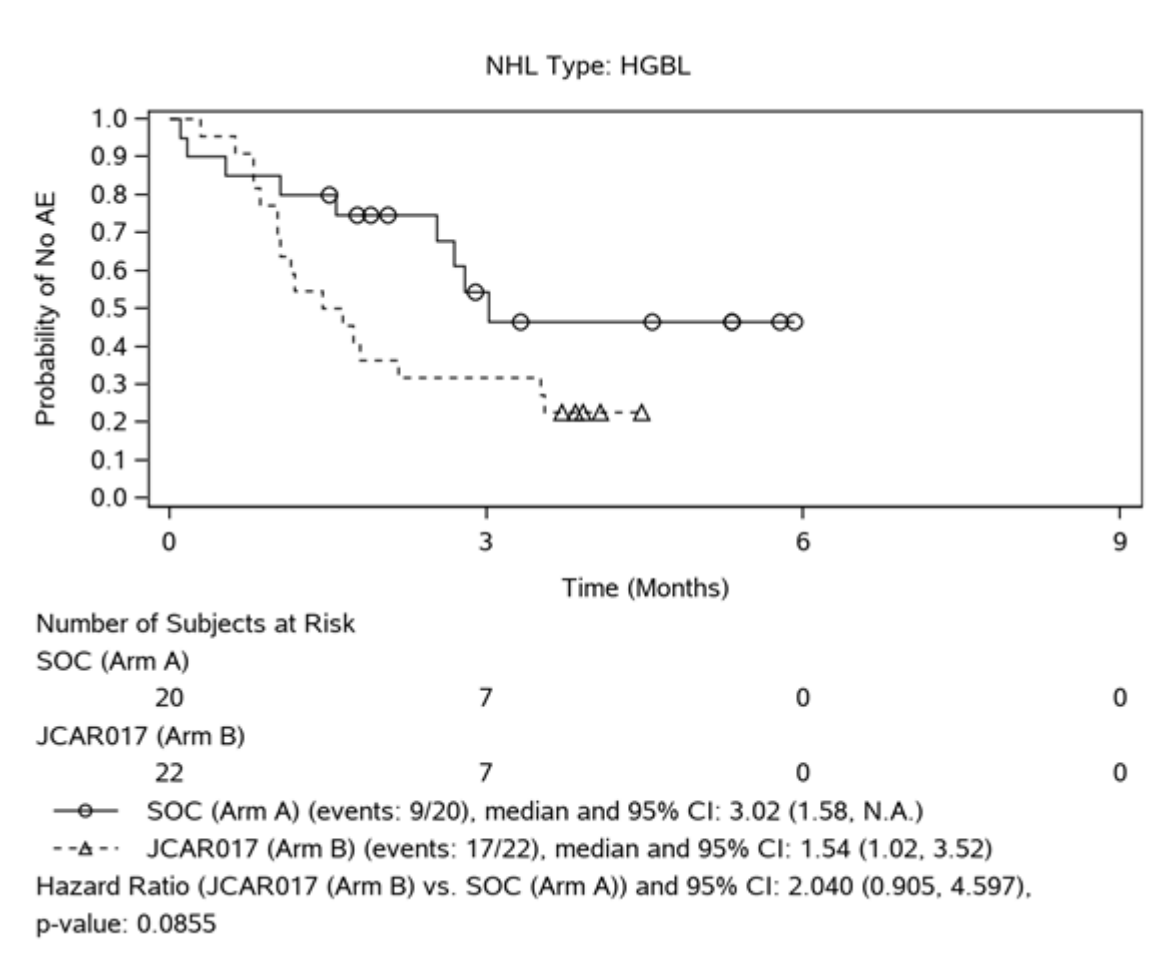


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – NHL-Typ: HGBCL

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

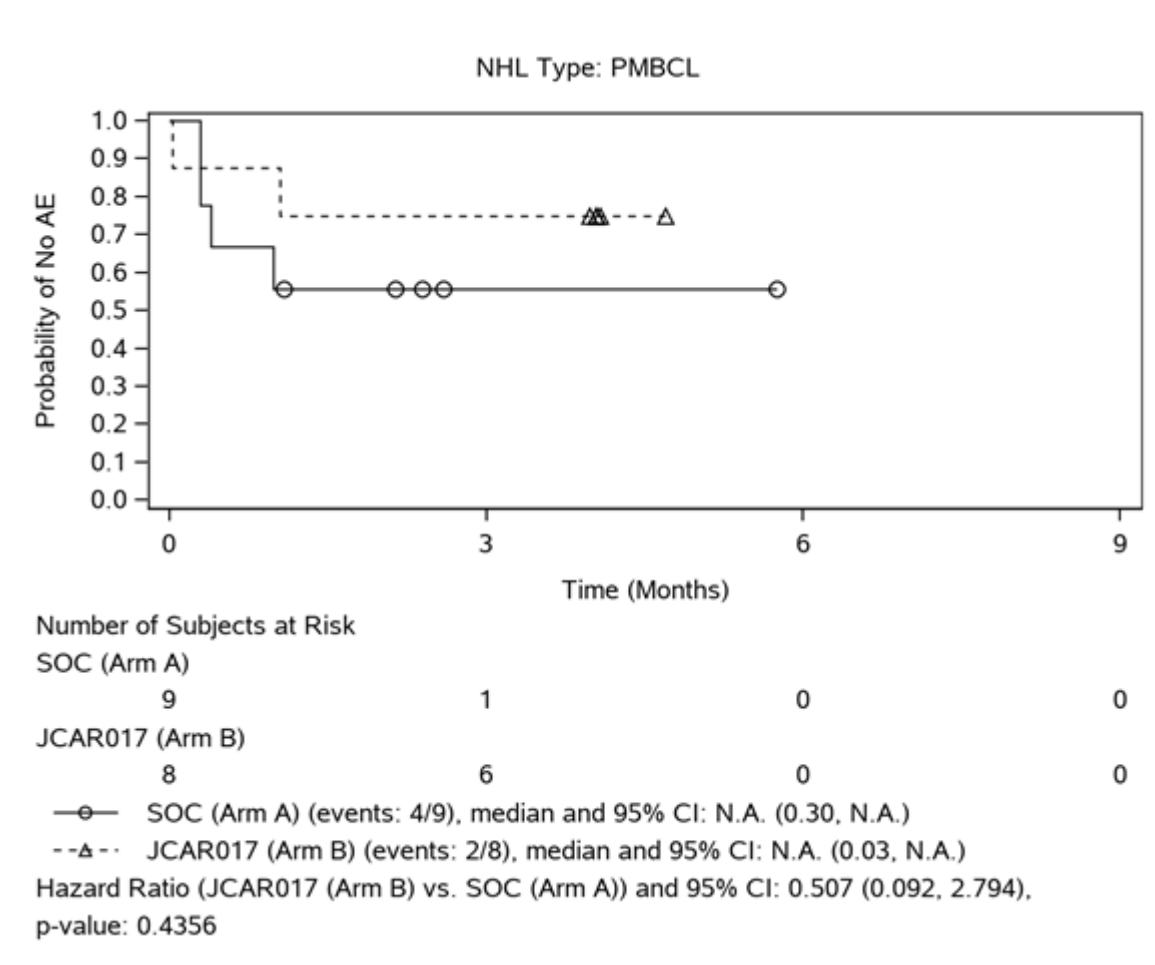


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – NHL-Typ: PMBCL

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

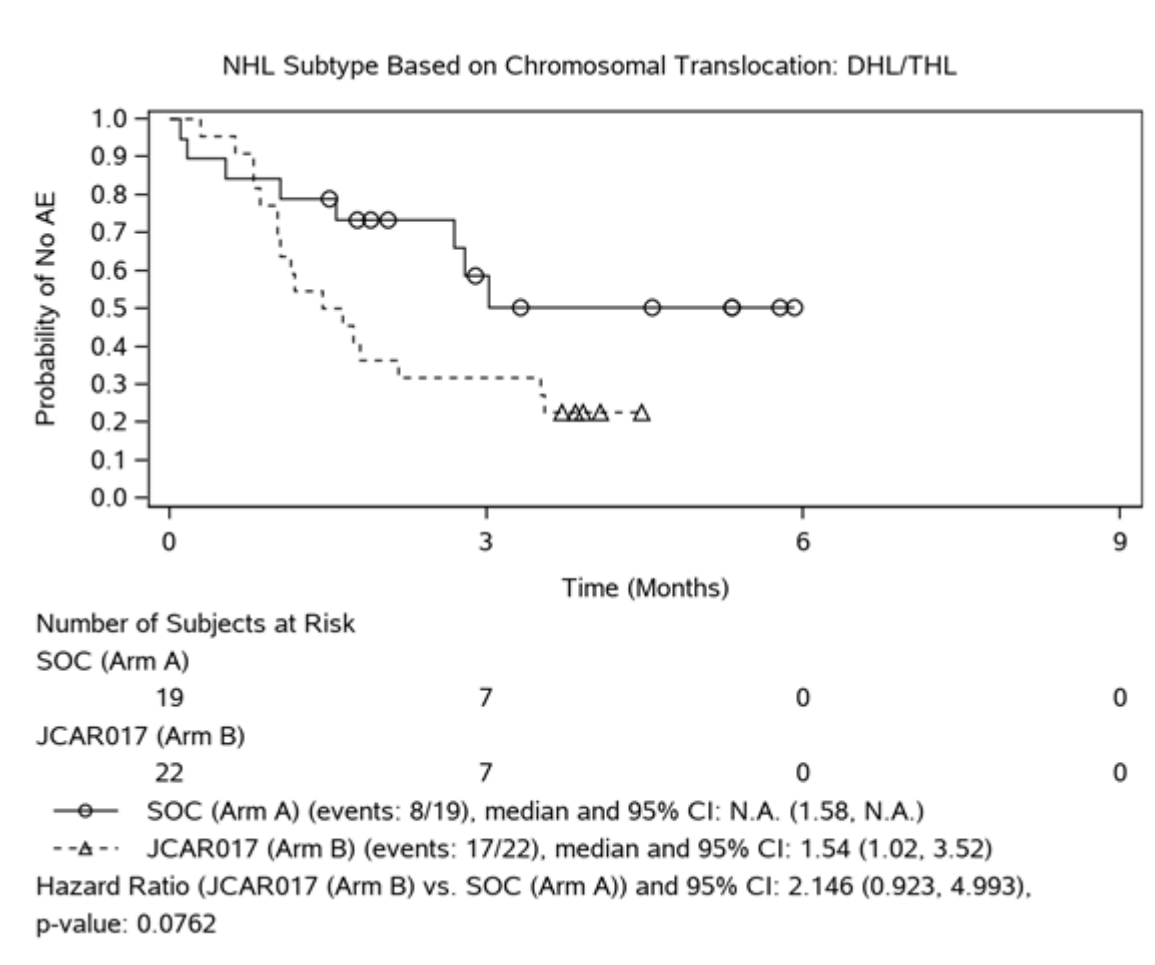


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – NHL-Subtyp basierend auf Chromosomentranslokation: DHL/THL

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

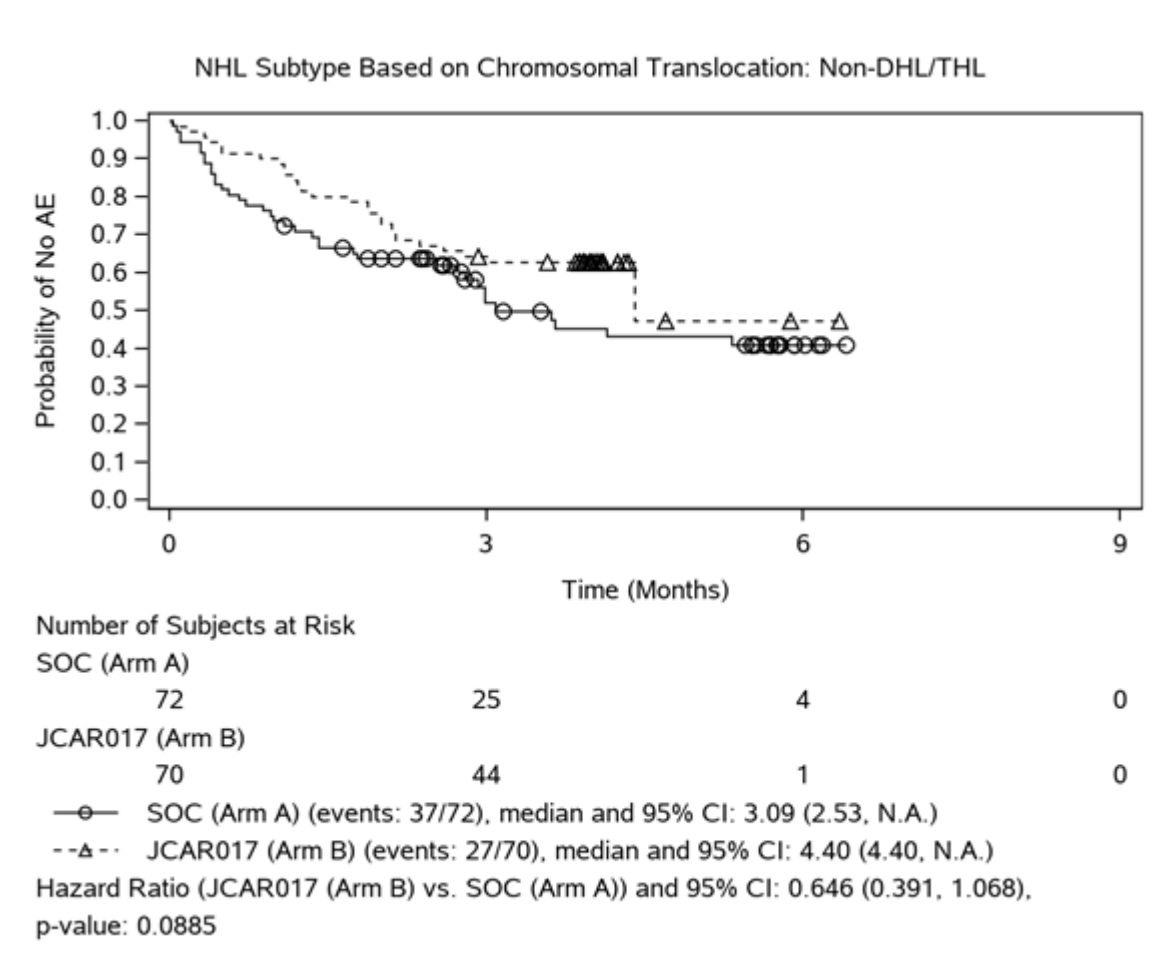


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven zu SUE – Gesamtraten nach Subgruppen mit signifikantem Interaktions-p-Wert – NHL-Subtyp basierend auf Chromosomentranslokation: non-DHL/THL

Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population; Symbole repräsentieren zensierte Beobachtungen, nach einem unstratifizierten Cox-Modell; HR stellt Liso-Cel vs. SoC dar

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).

Studie TRANSFORM

- Publikationen [78-81]
- Studienbericht [72, 84]
- Studienprotokoll und SAP [55, 82]
- Studienregistereinträge [75-77]

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*

4.3.2.1.1.1 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.

RCT für indirekte Vergleiche mit Axicabtagen-Ciloleucel

Informationen über die für den indirekten Vergleich herangezogene Studie des pharmazeutischen Unternehmers sind der Tabelle 4-13 zu entnehmen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in 4.3.2.1 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.

Stand der Information ist der 27.04.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in 4.3.2.1.1.1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Liso-Cel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| Nicht zutreffend. | |

Tabelle 4-76: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studien-dauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|--|----------------------------|-------------------|--|---------------------------------|--------------|
| Es liegen keine Studien von BMS zu Axicabtagen-Ciloleucel vor. | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-76 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.

Stand der Information ist der 27.04.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-76 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| Nicht zutreffend. | |

4.3.2.1.1.2 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.

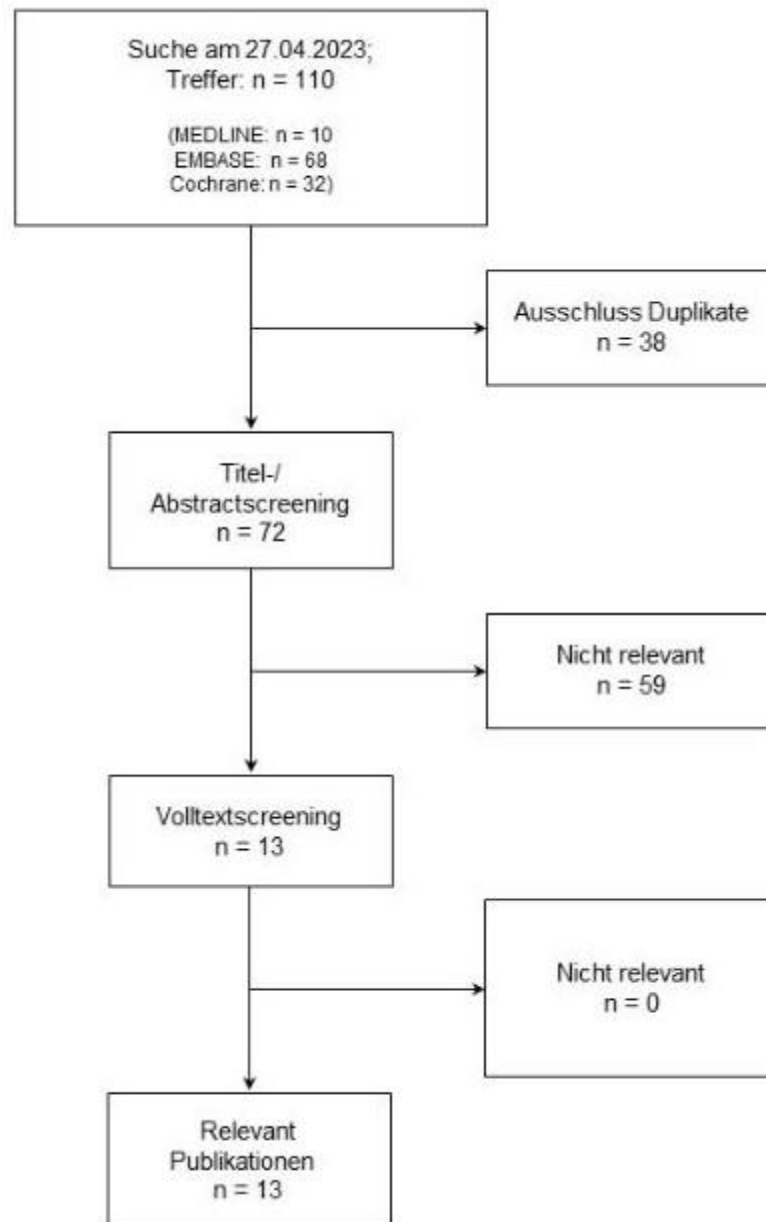


Abbildung 4-146: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Axicabtagene-Ciloleucel.

Am 27.04.2023 wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und The Cochrane Library zur Identifizierung von relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Liso-Cel durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1 erläutert.

Weiter wurde am 27.04.2023 eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und The Cochrane Library zur Identifizierung von relevanten RCT mit Axicabtagene-Ciloleucel und SoC als Brückenkomparator durchgeführt. Zur Bewertung der Relevanz wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Ein- und Ausschluss von

Studien herangezogen. Insgesamt ergab die Recherche 110 Treffer, von denen 72 nach Entfernung der Dubletten (n = 38) anhand der Titel und Abstracts gesichtet wurden (siehe Abbildung 4-146). 59 Publikationen wurden anschließend ausgeschlossen und 13 Publikationen als relevant eingestuft. Als RCT, welche für den indirekten Vergleich von Liso-Cel mit Axicabtagen-Ciloleucel über den Brückenkomparator SoC, herangezogen wird, wurde die Studie ZUMA-7 identifiziert.

4.3.2.1.1.3 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 4.3.2.1.1.1) 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 4-78: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Liso-Cel

| 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) |
|--|---|---|---|--|
| TRANS-FORM | clinicaltrials.gov: NCT03575351 [75] EUCTR: 2018-000929-32 [76] ICTRP: 2018-000929-32-ES [77] | ja | ja | laufend |
| <p>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.</p> <p>Abkürzungen: EU: Europäische Union; EUCTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform</p> | | | | |

Tabelle 4-79: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel

| 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) |
|--|--|---|---|--|
| ZUMA-7 | clinicaltrials.gov: NCT03391466 [85] EUCTR: 2017-002261-22 [86] ICTRP: EUCTR2017-002261-22-ES [86] | nein | ja | laufend |
| EU-CTR: European Union – Clinical Trials Register, WHO ICTRP: World Health Organization Clinical Trials Registry Platform 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. | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-79 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 Informationen in Tabelle 4-78 und Tabelle 4-79 ist der 27.04.2023.

4.3.2.1.1.4 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 4.3.2.1.1.1) 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 4-80: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Liso-Cel

| 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 / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------|---|---|--|
| Nicht zutreffend, da die Suche keine Treffer ergab. | | | | |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | | | | |

Tabelle 4-81: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel

| 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 / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--|---|---|--|
| ZUMA-7 | Es liegen keine relevanten Quellen vor, da das Verfahren zeitlich befristet ausgesetzt wurde | Nein | Ja | Ja |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-80 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.

Am 27.04.2023 wurde eine Recherche nach relevanten Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Liso-Cel und nach RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Es konnte ein Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel identifiziert werden [87]. Es liegen allerdings keine relevanten Quellen vor, da dieses Verfahren zeitlich befristet ausgesetzt wurde.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel

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 4-82: Studienpool – RCT mit Liso-Cel und RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel

| 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]) |
| TRANS-FORM | ja | ja | nein | ja [72, 84] | ja [75-77] | ja [78-81] |
| ZUMA-7 | nein | nein | ja | nein | ja [71, 85, 86] | ja [56, 58-70] |

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.

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.

4.3.2.1.2.1 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.

Informationen zur Charakterisierung der Studie TRANSFORM, deren Intervention sowie deren Studienpopulation, welche im indirekten Vergleich mit der Studie ZUMA-7 dargestellt werden, sind Tabelle 4-18, Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20 zu entnehmen.

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

Tabelle 4-83: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Axicabtagen-Ciloleucel

| 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 |
|--|--|--|---|--|--|--|
| ZUMA-7 | RCT, offen, parallel | Erwachsene Patient:innen mit innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie rezidiviertem oder primär refraktärem DLBCL NOS (einschließlich ABC/GCB), DLBCL transformiert aus einem folliculären Lymphom (tFL), HGBCL mit oder ohne MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements, THRBCL, DLBCL assoziiert mit einer chronischen Entzündung, primär kutanem DLBCL der unteren Extremität („leg type“) oder einem Epstein-Barr-Virus (EBV)-positiven DLBCL ^a | Axicabtagen-Ciloleucel (n = 180) SoC (n = 179) | <u>Studiendauer:</u> ca. 5 Jahre bis zum primären Studienende ca. 17 Jahre bis zum Studienende <u>Datenschnitt:</u> 18.03.2021 | Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich, USA 01/2018 – laufend | <u>Primärer Endpunkt:</u> • Ereignisfreies Überleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Ansprechen (ORR, CR) • Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) |
| a: Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind dem Studienprotokoll der Studie ZUMA-7 zu entnehmen [71]. | | | | | | |

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/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|---|---|---|--|--|--|
| <p>Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); EBV: Epstein-Barr-Virus; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; FL: Follikuläres Lymphom; HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); ORR: Gesamtansprechen (overall response rate); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal B-cell lymphoma); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SoC: Standard of Care; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; THRBCL: T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom (T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)</p> | | | | | | |

Tabelle 4-84: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Axicabtagen-Ciloleucl

| Studie | Axicabtagen-Ciloleucl | SoC | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|--------|--|--|--|
| ZUMA-7 | <p><u>Axicabtagen-Ciloleucl:</u> Einmalige Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucl mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven T-Zellen/kg</p> | <p><u>SoC:</u> 2 – 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie, bestehend aus einem der folgenden Regime: R-DHAP/DHAX, R-ICE, R-ESHAP oder R-GDP (Wirkstoffe nachfolgend aufgeführt)</p> <p>1. R-DHAP/DHAX: Rituximab 375 mg/m² vor der Chemotherapie, Dexamethason 40 mg/Tag – Tag 1 bis 4, Cytarabin 2×2000 mg/m² alle 12 Stunden in 2 Dosen – Tag 2, Cisplatin 100 mg/m² als 24-Stunden-Infusion (oder Oxaliplatin 100 mg/m²) – Tag 1 oder</p> <p>2. R-ICE: Rituximab 375 mg/m² vor der Chemotherapie, Ifosfamid 5000 mg/m² als 24-Stunden-Infusion – Tag 2, Etoposid 100 mg/m² – Tag 1 bis 3, Carboplatin AUC 5 (Maximaldosis 800 mg) – Tag 2 oder</p> <p>3. R-GDP: Rituximab 375 mg/m² – Tag 1 (oder Tag 8), Dexamethason 40 mg – Tag 1 bis 4, Gemcitabin 1000 mg/m² – Tag 1 und 8, Cisplatin 75 mg/m² (oder Carboplatin AUC 5) – Tag 1</p> <p>4. R-ESHAP: Rituximab 375 mg/m² – Tag 1, Etoposid 40 mg/m²/Tag i.v. – Tag 1 bis 4, Methylprednisolon 500 mg i.v. – Tag 1 bis 4 oder 5, Cytarabin 2×2000 mg/m² – Tag 5, Cisplatin 25 mg/m²/Tag – Tag 1 bis 4</p> <p>Gefolgt von folgender Therapie bei Patient:innen, die ein Ansprechen erreichen: <u>HDCT + autoSZT:</u> Die HDCT und die autoSZT wurden nach den jeweiligen</p> | <p>Als LDC wird Fludarabin i.v. (30 mg/m²/Tag für 3 Tage) und Cyclophosphamid i.v. (500 mg/m²/Tag für 3 Tage) gefolgt von 2 Ruhetagen vor der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucl eingesetzt.</p> <p>Ca. 60 Minuten vor der Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucl sollten die Patient:innen 650 mg Paracetamol p.o. und 12,5 mg Diphenhydramin oral oder i.v. erhalten.</p> <p>Patient:innen im Interventionsarm konnten nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin während der Herstellung von Axicabtagen-Ciloleucl eine nicht krankheitsmodifizierende Bridging-Therapie, die auf Kortikosteroide beschränkt war, erhalten.</p> |

| Studie | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|---|------------------------|---|---|
| | | Vorgaben der Studienzentren durchgeführt. Ein häufig verwendetes Schema ist dabei BEAM. | |
| Abkürzungen: autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; BEAM: Carmustin (BCNU), Etoposid, Cytarabin und Melfhalan; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CT: Computertomographie; DHAP: Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin; ESHAP: Etoposid, Cytarabin und Cisplatin; GDP: Dexamethason, Gemcitabin; Cisplatin; HDCT: Hochdosischemotherapie; ICE: Ifosfamid; Etoposid und Carboplatin; i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; p.o.: per oral; SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | | |

Tabelle 4-85: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit Axicabtagen- Ciloleucel

| Studie ZUMA-7 (Axicabtagen-Ciloleucel vs. SoC) | Axicabtagen-Ciloleucel (N = 180) | SoC gesamt (N = 179) |
|---|-------------------------------------|-------------------------|
| Alter [Jahre] | | |
| Mittelwert | 57,1 | 57,4 |
| Median | 58,0 | 60,0 |
| Min; Max | 21; 80 | 26; 81 |
| Standardabweichung | 12,0 | 12,2 |
| Altersgruppe [n(%)] | | |
| < 65 Jahre | 129 (72) | 121 (68) |
| ≥ 65 Jahre | 51 (28) | 58 (32) |
| Geschlecht [n(%)] | | |
| Weiblich | 70 (39) | 52 (29) |
| Männlich | 110 (61) | 127 (71) |
| Ethnie [n(%)] | | |
| Hispanisch oder lateinamerikanisch | 10 (6) | 8 (4) |
| Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch | 167 (93) | 169 (94) |
| Konsolidierte Abstammung [n(%)] | | |
| Asiatisch | 12 (7) | 10 (6) |
| Schwarz oder Afroamerikanisch | 11 (6) | 7 (4) |
| Weiß | 145 (81) | 152 (85) |
| Amerikanische Indianer:innen oder Ureinwohner:innen Alaskas | 0 | 1 (1) |
| Ureinwohner:innen Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln | 2 (1) | 1 (1) |
| Region [n(%)] | | |

| Studie ZUMA-7 (Axicabtagen-Ciloleucel vs. SoC) | Axicabtagen-Ciloleucel (N = 180) | SoC gesamt (N = 179) |
|--|---|---------------------------------|
| Nordamerika | 140 (78) | 130 (73) |
| Europa | 34 (19) | 45 (25) |
| Israel | 4 (2) | 2 (1) |
| Australien | 2 (1) | 2 (1) |
| ECOG-PS [n (%)] | | |
| 0 | 95 (53) | 100 (56) |
| 1 | 85 (47) | 79 (44) |
| Bestes Ansprechen auf die Erstlinientherapie [n(%)] | | |
| CR | 46 (26) | 47 (26) |
| PR | 60 (33) | 62 (35) |
| SD | 11 (6) | 11 (6) |
| PD | 63 (35) | 59 (33) |
| Status des vorherigen Ansprechens [n(%)] | | |
| Refraktär | 133 (74) | 131 (73) |
| Rezidiert ≤ 6 Monate nach der Erstlinientherapie | 9 (5) | 9 (5) |
| Rezidiert > 6 und ≤ 12 Monate nach der Erstlinientherapie | 38 (21) | 39 (22) |
| sAAIPI-Gruppen [n (%)] | | |
| 0 oder 1 | 98 (54) | 100 (56) |
| 2 oder 3 | 82 (46) | 79 (44) |
| Ann-Arbor-Stadium [n (%)] | | |
| I | 10 (6) | 6 (3) |
| II | 31 (17) | 27 (15) |
| III | 35 (19) | 33 (18) |
| IV | 104 (58) | 113 (63) |
| DLBCL-Subtyp basierend auf dem Zellursprung [n (%)] | | |
| GCB | 109 (61) | 99 (55) |
| ABC/Non-GCB | 16 (9) | 9 (5) |
| NHL-Typ gemäß Zentrallabor [n (%)] | | |
| DLBCL NOS | 126 (70) | 120 (67) |
| HGBCL NOS | 0 | 1 (1) |
| HGBCL mit oder ohne MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements | 31 (17) | 25 (14) |
| NHL-Typ basierend auf der chromosomalen Translokation [n (%)] | | |
| DHL oder THL | 31 (17) | 25 (14) |

| Studie ZUMA-7 (Axicabtagen-Ciloleucel vs. SoC) | Axicabtagen-Ciloleucel (N = 180) | SoC gesamt (N = 179) |
|--|---|---------------------------------|
| Double expressor Lymphom | 57 (32) | 62 (35) |
| MYC Rearrangement | 15 (8) | 7 (4) |
| B-Symptomatik [n (%)] | | |
| Ja | 21 (12) | 29 (16) |
| Nein | 159 (88) | 150 (84) |
| Knochenmarkbefall [n (%)] | | |
| Ja | 17 (9) | 15 (8) |
| Nein | 163 (91) | 164 (92) |
| NHL-Typ gemäß Investigator:in [n (%)] | | |
| DLBCL NOS (including ABC/GCB) | 110 (61) | 116 (65) |
| THRBCL | 5 (3) | 6 (3) |
| Epstein-Barr-Virus positives DLBCL | 2 (1) | 0 |
| Primär kutanes DLBCL der unteren Extremität („leg type“) | 1 (1) | 0 |
| tFL | 19 (11) | 27 (15) |
| HGBCL mit oder ohne MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements | 43 (24) | 27 (15) |
| Bridging Therapie während der Herstellung von Axicabtagen-Ciloleucel [n (%)] | | |
| Bridging Therapie erhalten | 65 (36,1) | - |
| Keine Bridging Therapie erhalten | 115 (63,9) | - |
| <p>N = Anzahl der Patient:innen, n(%) = Anteil der Patient:innen mit dem Merkmal (in %); FAS Abkürzungen: ABC: Activated B-cell-like; CD19: Cluster of Differentiation 19; CR: komplettes Ansprechen (complete response); DHL: Double-hit-Lymphom; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); FAS: Full analysis set; GCB: Germinal center B-cell-like; HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; LBCL: Großzelliges B-Zell-Lymphom (large B-cell lymphoma); ITT: Intention-to-treat; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; NOS: Nicht anderweitig spezifiziert (not otherwise specified); PD: Krankheitsprogression (progressive disease); PR: Partielles Ansprechen (partial response); sAAIPI: sekundary age-adjusted international prognostic index; SD: Stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Standard of Care; tFL: transformiertes Follikuläres Lymphom; THL: Triple-hit-Lymphom; THRBCL: T.Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom (T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma)</p> | | |

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

a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Die zusammenfassenden Angaben zum Studiendesign, Behandlungszeit und Studiendauer sowie der Studienpopulation der Studie TRANSFORM sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben und können dort entnommen werden. Diese werden hier nicht erneut aufgelistet. Im Folgenden wird die Studie ZUMA-7 zusammengefasst dargestellt.

Studie ZUMA-7

Die Studie ZUMA-7 ist eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber SoC bei erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem aggressiven NHL untersucht, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Linie einer systemischen Therapie rezidiviert oder gegenüber dieser primär refraktär ist.

Studienziel

Das primäre Ziel der Studie ZUMA-7 war die Untersuchung der Wirksamkeit von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zum SoC im Hinblick auf das EFS bei erwachsenen Patient:innen mit DLBCL NOS (einschließlich ABC/GCB), HGBCL mit oder ohne MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements, DLBCL transformiert aus einem folliculären Lymphom (tFL), THRBCL, DLBCL assoziiert mit einer chronischen Entzündung, primär kutanem DLBCL der unteren Extremität („leg type“) oder einem Epstein-Barr-Virus (EBV)-positiven DLBCL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie rezidivierten oder primär refraktär waren (siehe auch Abschnitt zur Patientenpopulation).

Intervention

In der Studie ZUMA-7 wurde nach vorab erfolgter Leukapherese, gefolgt von einer LDC mit Fludarabin (i.v., 30 mg/m²/Tag für 3 Tage) und Cyclophosphamid (i.v., 500 mg/m²/Tag für 3 Tage) Axicabtagen-Ciloleucel als einmalige Infusion mit einer Dosis von 2×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht verabreicht (siehe auch Tabelle 4-84). Eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin sollte etwa 60 Minuten vor der CAR-T-Zellinfusion durchgeführt werden. Patient:innen konnten nach Ermessen des Prüf- arztes/der Prüfärztin während der Herstellung von Axicabtagen-Ciloleucel eine nicht krankheitsmodifizierende Bridging-Therapie, die auf Kortikosteroide beschränkt war, erhalten.

Kontrollgruppe

Patient:innen in der Kontrollgruppe erhielten SoC mit 2 bis 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie nach Ermessen des Prüf- arztes/der Prüfärztin, bestehend aus Rituximab in Kombination mit einem der folgenden Regime:

- R-DHAP/DHAX: Rituximab 375 mg/m² vor der Chemotherapie, Dexamethason 40 mg/Tag – Tag 1 bis 4, Cytarabin 2 × 2000 mg/m² alle 12 Stunden in 2 Dosen – Tag 2, Cisplatin 100 mg/m² als 24-Stunden-Infusion (oder Oxaliplatin 100 mg/m²) – Tag 1 oder
- R-ICE: Rituximab 375 mg/m² vor der Chemotherapie, Ifosfamid 5000 mg/m² als 24-Stunden-Infusion – Tag 2, Etoposid 100 mg/m² – Tag 1 bis 3, Carboplatin AUC 5 (Maximaldosis 800 mg) – Tag 2 oder
- R-GDP: Rituximab 375 mg/m² – Tag 1 (oder Tag 8), Dexamethason 40 mg – Tag 1 bis 4, Gemcitabin 1000 mg/m² – Tag 1 und 8, Cisplatin 75 mg/m² (oder Carboplatin AUC 5) – Tag 1
- R-ESHAP: Rituximab 375 mg/m² – Tag 1, Etoposid 40 mg/m²/Tag i.v. – Tag 1 bis 4, Methylprednisolon 500 mg i.v. – Tag 1 bis 4 oder 5, Cytarabin 2 × 2000 mg/m² – Tag 5, Cisplatin 25 mg/m²/Tag – Tag 1 bis 4

Patient:innen, die ein Ansprechen (CR, PR) erreichen, erhielten nachfolgend eine HDCT, gefolgt von einer autoSZT nach den jeweiligen Vorgaben der Studienzentren. Ein häufig verwendetes Schema der HDCT ist dabei BEAM, bestehend aus:

- BEAM: Carmustin (BCNU) 300 mg/m² – Tag 1, Etoposid 200 mg/m² – Tag 2 bis 5, Cytarabin 200 mg/m² – Tag 2 bis 5, Melphalan 140 mg/m² – Tag 6

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation der Studie ZUMA-7 umfasste erwachsene Patient:innen im Alter von 18 Jahren oder älter mit einem rezidierten oder refraktären aggressiven B-Zell-NHL, welche weltweit in 77 Studienzentren eingeschlossen wurden (USA, Kanada, Europa und Israel). Es wurden Patient:innen mit DLBCL NOS (einschließlich ABC/GCB), HGBCL mit oder ohne MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements, DLBCL transformiert aus einem folliculären Lymphom (tFL), THRBCL, primär kutanem DLBCL der unteren Extremität („leg type“) oder einem Epstein-Barr-Virus (EBV)-positivem DLBCL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie rezidierten oder primär refraktär waren, eingeschlossen. Eine detaillierte Beschreibung der Patientenpopulation ist in Tabelle 4-85 dargestellt.

Studiendesign

Die Studie ZUMA-7 startete am 25.01.2018 und war unterteilt in eine Screening-, eine Behandlungs- (Tag 1 – 100), eine Nachbehandlungs-, und eine Long-Term-Follow-Up-Phase. Die gesamte Studiendauer beträgt ungefähr 60 Monate für Patient:innen im Kontrollarm und ungefähr 17 Jahre für Patient:innen, welche Axicabtagen-Ciloleucel erhielten.

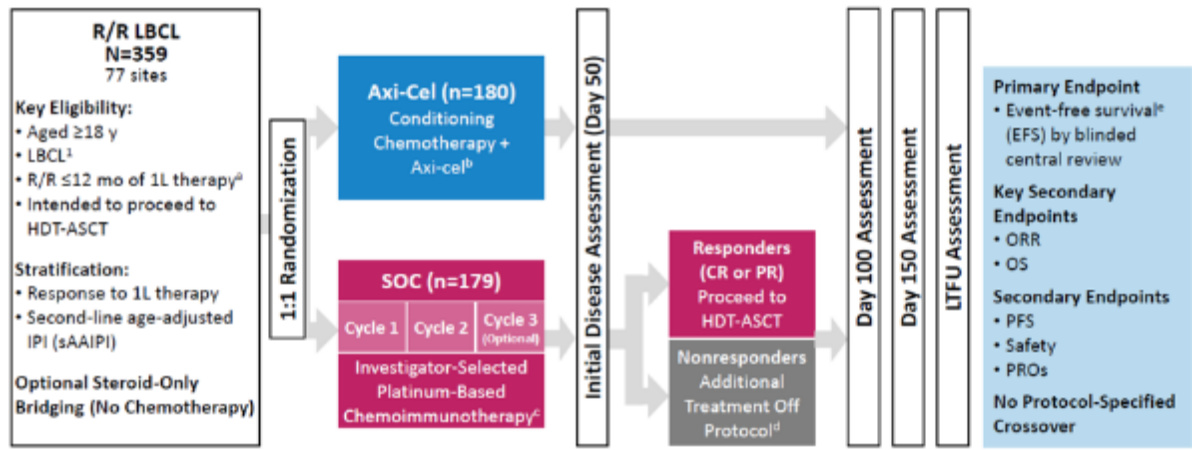


Abbildung 4-147: Studiendesign der Studie ZUMA-7

a: Refraktäre Erkrankung (refractory disease) war definiert als kein CR auf die Erstlinientherapie; Rezidierte Erkrankung (relapsed disease) war definiert als CR gefolgt von einem durch eine Biopsie bewiesenen Rückfall innerhalb von 12 Monaten nach abgeschlossener Erstlinientherapie. b: Patient:innen im Axicabtagen-Ciloleucel-Arm erhielten eine Leukapherese gefolgt von einer Konditionierungstherapie mit Cyclophosphamid (500 mg/m²/Tag) und Fludarabin (30 mg/m²/Tag) an Tag 5, 4 und 3 vor der einmaligen Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel (Zieldosis von 2×10^6 CAR-T-Zellen/kg); c: Per Protokoll definierte Salvage-Chemotherapie beinhalteten R-GDP, R-DHAP/DHAX, R-ICE oder R-ESHAP. Bei Patient:innen, die ein Ansprechen erreichten (PR oder CR), wurde die HDCT und die autoSZT durchgeführt; d: 56 % der Patient:innen erhielten eine darauffolgende zelluläre Immuntherapie (kommerziell erhältliche CAR-T-Zelltherapie); e: EFS war definiert als Zeit von Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt einer fortschreitenden Erkrankung per Lugano-Klassifikation

Quelle: [73]

Screening-Phase

Alle Patient:innen mussten während des Screenings von dem Institutional Review Board und dem Independent Ethics Committee genehmigt werden und die Einwilligungserklärung unterschreiben und bekamen eine eindeutige Identifikationsnummer zugewiesen. Dann wurden die Patient:innen nach den festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert und anschließend, bei Erfüllung der Kriterien, über das IRT-System in einen der Behandlungsarme randomisiert.

Behandlungsphase

Die Behandlungsphase begann ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1:1 mit dem IRT-System in den Interventionsarm (N = 180) oder Kontrollarm (N = 179) randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach

- Ansprechen auf die Erstlinientherapie: primär refraktär vs. rezidiert ≤ 6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. rezidiert > 6 Monate und ≤ 12 Monate nach der Erstlinientherapie
- sAAIPI: 0 bis 1 vs. 2 bis 3

Patient:innen im Interventionsarm erhielten eine Leukapherese und konnten zur Krankheitskontrolle während der Herstellung von Axicabtagen-Ciloleucel eine nicht

krankheitsmodifizierende Bridging-Therapie, die auf Kortikosteroide beschränkt war, erhalten (für nähere Angaben zu den Studienmedikationen in der Studie ZUMA-7 siehe Tabelle 4-84). Patient:innen im Kontrollarm erhielten nach der Randomisierung den ersten Zyklus eines der Salvage-Chemotherapien. Patient:innen im Interventionsarm, welche eine Bridging-Therapie erhalten hatten, sollten diese mindestens 5 Tage vor dem Start der LDC abgeschlossen haben. Während Patient:innen im Kontrollarm den zweiten Salvage-Chemotherapie-Zyklus erhielten, unterzogen sich die Patient:innen im Interventionsarm der LDC, welche mindestens 2 bis 5 Tage vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel abgeschlossen worden sein musste. Patient:innen im Interventionsarm erhielten dann die einmalige Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel und die Patient:innen im Kontrollarm den dritten Zyklus des Salvage-Chemotherapie-Regimes. An Tag 50 (nach Randomisierung) wurde das Ansprechen (entsprechend der Lugano-Klassifikation) auf die Salvage-Chemotherapie im Kontrollarm und die Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel im Interventionsarm beurteilt. Patient:innen aus dem Kontrollarm, welche auf die Salvage-Chemotherapie angesprochen hatten, erhielten eine HDCT gefolgt von einer autoSZT. Vor der HDCT wurde bei den Patient:innen im Kontrollarm, die mit der HDCT und autoSZT fortfahren sollten, eine Leukapherese zur Stammzellgewinnung durchgeführt.

Nachbehandlungsphase

Alle randomisierten Patient:innen, welche eine Studienbehandlung erhielten, sollten in einer Nachbehandlungsphase bis Tag 150 auf Krankheitsstatus und Überleben beobachtet werden.

Long-Term-Follow-Up-Phase

Alle Patient:innen, die zu dem Zeitpunkt der Erhebung noch leben, werden alle 3 Monate bis Monat 24 und dann alle 6 Monate bis zum Studienende nach Monat 60 zur Beurteilung der Erkrankung und des Überlebens weiterverfolgt. Zusätzliche Informationen werden innerhalb einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie für Patient:innen, welche Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben, erhoben. Da das Studienprotokoll der Studie ZUMA-7 einen Gentransfer beinhaltet, ist eine Nachbeobachtungszeit von ca. 15 Jahren nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel vorgesehen.

Datenschnitte

Für die ZUMA-7-Studie war ein primärer Datenschnitt ab etwa 270 EFS-Ereignissen geplant, um die Überlegenheit von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der Kontrolle im primären Endpunkt EFS aufzuzeigen. Die primäre Analyse wurde auf Grundlage des Datenschnitts vom 18.03.2021 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt war der primäre Endpunkt EFS erreicht. Dieser primäre Datenschnitt ist die Grundlage des vorliegenden Dossiers. Die finale Analyse der Studie ZUMA-7 ist für Januar 2035 geplant.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie ZUMA-7 auf den deutschen Versorgungskontext

Auf Grundlage der Charakteristika der eingeschlossenen Bevölkerungsgruppen in der Studie ZUMA-7 sowie den teilnehmenden Studienzentren kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die

Studie wurde überwiegend in westlichen Industrieländern durchgeführt mit einem Anteil der Patient:innen mit der Abstammung „weiß“ von ca. 80 %.

4.3.2.1.2.2 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 4-86: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-----------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| TRANSFORM | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| ZUMA-7 | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Angaben zur Studie TRANSFORM können im Abschnitt 4.3.1.2 eingesehen werden.

Die Studie ZUMA-7 ist wie die Studie TRANSFORM eine randomisierte, kontrollierte, offene, parallele, internationale, multizentrische Vergleichsstudie. Die Beobachtungsdauer betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Median 24,9 Monate. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 mit Hilfe des IWRS (Interaktives Voice/Web-Response-Systems) und zentral stratifiziert nach Ansprechen und sAAPI. Das gesamte Studienpersonal und die Patient:innen waren nicht verblindet. Jedoch erfolgte die Erhebung des Ansprechens auf Grundlage der Bewertung durch ein IRC anhand von objektiven international gültigen Kriterien [24]. Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die für ein hohes Verzerrungspotenzial sprechen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie ZUMA-7, ebenso wie für die Studie TRANSFORM, insgesamt als niedrig bewertet.

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.

Die Auswahl der dargestellten Endpunkte für den indirekten Vergleich zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel erfolgt auf Basis der Verfügbarkeit der publizierten Endpunkte der Studie ZUMA-7.

Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Endpunkte | Studien | | Endpunkt für den indirekten Vergleich |
|--|-----------|--------|---------------------------------------|
| | TRANSFORM | ZUMA-7 | |
| Mortalität | | | |
| Gesamtüberleben (OS) | ja | ja | ja |
| Morbidität | | | |
| Ereignisfreies Überleben (EFS) | ja | ja | ja |
| Progressionsfreies Überleben (PFS) | ja | ja | ja |
| Ansprechen (ORR, CRR) | ja | ja | ja |
| Verträglichkeit | | | |
| UE ¹ | ja | ja | ja |
| ¹ Dargestellt als jegliche UE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE – Gesamtraten und häufige UE nach SOC und PT sowie UESI Abkürzungen: CRR: Rate des kompletten Ansprechens (complete response rate); EFS: Ereignisfreies Überleben (event-free survival); ORR: Gesamtansprechen (overall response rate); OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse | | | |

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.1.1 Mortalität

4.3.2.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – 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 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl der Studien | Studie | Liso-Cel | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC |
|--------------------|-----------|----------|------------------------|-----|
| 1 | TRANSFORM | • | | • |
| 1 | ZUMA-7 | | • | • |

Abkürzungen: Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; SoC: Therapiestandard (Standard of Care)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Liso-Cel ↔ SoC ↔ Axicabtagen-Ciloleucel

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| TRANSFORM | siehe Tabelle 4-23. |
| ZUMA-7 | In der Studie ZUMA-7 wurde das OS operationalisiert als die Zeitspanne von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der ITT-Population. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse am Leben oder „lost-to-follow-up“ sind, werden mit dem Datum des letzten Kontakts zensiert. |
| <p>Als Hauptanalyse wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher gerechnet. Um den Einfluss der verbleibenden Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu untersuchen, wurde der indirekte Vergleich nach Bucher um einen anchored MAIC erweitert, der eine Weiterentwicklung des herkömmlichen adjustierten indirekten Vergleichs darstellt [9].</p> <p>Abkürzungen: ITT: intention-to-treat; MAIC: Matching adjusted indirect comparison</p> | |

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 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| TRANSFORM | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch ^a |
| ZUMA-7 | niedrig | nein | ja | ja | nein | hoch ^a |
| <p>a: Eine Verzerrung aufgrund des Crossovers in der Studie TRANSFORM kann nicht ausgeschlossen werden, auch in der Studie ZUMA-7 konnten Patient:innen nach Scheitern der Behandlung im Kontrollarm außerhalb des Studienprotokolls eine anschließende kommerziell erhältliche CAR-T-Zelltherapie erhalten. Da davon auszugehen ist, dass die Patient:innen, die ein Crossover zu Liso-Cel (TRANSFORM) bzw. eine kommerziell erhältliche CAR-T-Zelltherapie (ZUMA-7) erhalten, von dieser Therapie profitieren, ist die Verzerrung eher zuungunsten von Liso-Cel bzw. Axicabtagen-Ciloleucel gerichtet.</p> | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das offene Studiendesign führt bei der Erhebung der Todesfälle zu keinen Verzerrungen, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes beobachtet werden. Durch die Möglichkeit des Crossovers bzw. eine anschließende kommerziell erhältliche CAR-T-Zelltherapie zu erhalten (als sonstiger Aspekt) kann eine Verzerrung nicht vollständig ausgeschlossen werden. In beiden Fällen ist davon auszugehen, dass das Crossover die Schätzung des Behandlungsunterschieds gegenüber SoC zuungunsten von Liso-Cel bzw. Axicabtagen-Ciloleucel verzerrt.

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

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:

- *Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*
- *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.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt gemeinsam für die einzelnen Studien und den indirekten Vergleich dargestellt.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|--|--------------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| Gesamtüberleben | | | | | |
| N | 92 | 92 | 180 | 179 | |
| n (%) | 28 (30,4) | 38 (41,3) | 72 (40,0) | 85 (47,5) | |
| Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] | NA [29,54; NA] | 29,86 [17,87; NA] | NA [28,3; NA] | 25,7 [17,6; NA] | |
| HR [95%-KI] p-Wert | 0,724 [0,443; 1,183] 0,1974 | | 0,708 [0,515; 0,972] 0,0159 | | 1,023 [0,570; 1,835] 0,9403 |
| n = Todesfälle; n (%) = Anteil der Patient:innen mit Todesfall; N = Anzahl der Patient:innen gesamt Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht erreicht (not available); SoC: Therapiestandard (Standard of Care); HR: Hazard Ratio | | | | | |

In der Studie TRANSFORM verstarben 28 (30,4 %) Patient:innen im Liso-Cel-Arm und 38 (41,3 %) Patient:innen im Kontrollarm (HR = 0,724 [95%-KI: 0,443; 1,183], p = 0,1974). In der Studie ZUMA-7 verstarben 72 (40,0 %) Patient:innen im Axicabtagen-Ciloleucel-Arm und 85 (47,5 %) im Kontrollarm (HR = 0,708 [95%-KI: 0,515; 0,972], p = 0,0159).

Im indirekten Vergleich von Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für eine der beiden CAR-T-Zelltherapien (HR = 1,023 [95%-KI: 0,570; 1,835], p = 0,9403). Nach Matching und Gewichtung in der anchored MAIC-Analyse zeigt sich ein numerischer Trend zum Vorteil von Liso-Cel (HR = 0,59 [95%-KI: 0,28; 1,26], p = 0,1766) [9].

Meta-Analysen

Es liegt mit den Studien TRANSFORM und ZUMA-7 jeweils nur eine relevante Studie für Liso-Cel bzw. Axicabtagen-Ciloleucel vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns und der Patientencharakteristika (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2) sind die Ergebnisse der Studien TRANSFORM und ZUMA-7 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.2 Morbidität

4.3.2.1.3.1.2.1 Ereignisfreies Überleben – 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 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl der Studien | Studie | Liso-Cel | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC |
|--------------------|-----------|----------|------------------------|-----|
| 1 | TRANSFORM | • | | • |
| 1 | ZUMA-7 | | • | • |

Abkürzungen: Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; SoC: Therapiestandard (Standard of Care)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Liso-Cel ↔ SoC ↔ Axicabtagen-Ciloleucel

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben

| Studie | Operationalisierung |
|-----------|---------------------|
| TRANSFORM | siehe Tabelle 4-29. |

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| ZUMA-7 | <p>Der Endpunkt EFS ist in der Studie ZUMA-7 ein zusammengesetzter Endpunkt, der die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten eines der folgenden patientenrelevanten Ereignisse beschreibt (je nachdem, was zuerst eintritt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod beliebiger Ursache • PD • SD als bestes Ansprechen bis zu und einschließlich des Ansprechens zu Tag 150 nach Randomisierung • Beginn einer NAT <p>Die Auswertung des EFS basiert dabei auf der ITT-Population. Erhoben wurde das EFS zu folgenden Zeitpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 50 (etwa 7,1 Wochen) nach der Randomisierung (Kontrollarm: nach 2 – 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie; Interventionsarm: etwa 4 Wochen nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel) und • Tag 100 (etwa 14,3 Wochen) nach der Randomisierung (Kontrollarm: etwa 7 Wochen nach der Durchführung der HDCT und autoSZT oder bei Nicht-Ansprechen einer Off-Protokoll-Behandlung; Interventionsarm: etwa 14 Wochen nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel) und • Tag 150 (etwa nach 5 Monaten) sowie nach 9, 12, 18 und 24 Monaten und von da an alle 6 Monate bis Monat 60 in beiden Studienarmen. <p>Dabei werden die in Tabelle 4-8 aufgeführten Zensierungsregeln angewendet. Die primäre Beurteilung des Ansprechens basierte auf der zentralen Beurteilung durch das IRC, welche detaillierter in der Operationalisierung des Ansprechens sowie der Tabelle 4-9 beschrieben wird, und basiert auf den Kriterien der Guideline des Sponsors auf Grundlage der Lugano Klassifikation [24]. Das Ansprechen im Kontrollarm wurde nach etwa 7 Wochen beurteilt, was dem Ende von 2 bis 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie entspricht.</p> |
| <p>Als Hauptanalyse wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher gerechnet. Um den Einfluss der verbleibenden Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu untersuchen, wurde der indirekte Vergleich nach Bucher um einen anchoredMAIC erweitert, der eine Weiterentwicklung des herkömmlichen adjustierten indirekten Vergleichs darstellt [9].</p> <p>Abkürzungen: autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; CR: komplettes Ansprechen (complete response); EFS: ereignisfreies Überleben; FAS: Full Analysis Set; HDCT: Hochdosischemotherapie; IRC: Independent Review Committee; ITT: intention-to-treat; PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PR: partielles Ansprechen (partial response); SD: stabile Erkrankung (stable disease); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)</p> | |

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 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| TRANSFORM | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ZUMA-7 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in beiden Studien verblindet durch das IRC, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist in beiden Studien somit als niedrig anzusehen.

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

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.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt gemeinsam für die einzelnen Studien und den indirekten Vergleich dargestellt.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|---|----------------------|----------------------|------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| Ereignisfreies Überleben | | | | | |
| N | 92 | 92 | 180 | 179 | |
| n (%) | 44 (47,8) | 71 (77,2) | 108 (60,0) | 144 (80,0) | |
| Mediane Zeit bis zu einem EFS-Ereignis [95%-KI] | NA [9,53; NA] | 2,40 [2,17; 4,93] | 8,3 [4,5; 15,8] | 2,0 [1,6; 2,8] | |
| HR [95%-KI] | 0,354 [0,242; 0,516] | | 0,423 [0,328; 0,544] | | 0,877 [0,536; 1,434] |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,6004 |
| n = EFS-Ereignisse; n (%) = Anteil der Patient:innen mit einem EFS-Ereignis; N = Anzahl der Patient:innen gesamt | | | | | |
| Abkürzungen: EFS: ereignisfreies Überleben (event-free survival); HR: Hazard Ratio; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht erreicht (not available); SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | | | | |

In der Studie TRANSFORM trat bei 44 (47,8 %) Patient:innen im Liso-Cel-Arm ein EFS-Ereignis auf; während im Kontrollarm 71 Patient:innen (77,2 %) ein solches Ereignis erlitten (HR = 0,354 [95%-KI: 0,242; 0,516], $p < 0,0001$). In der Studie ZUMA-7 trat bei 108 (60,0 %) Patient:innen im Axicabtagen-Ciloleucel-Arm ein EFS-Ereignis auf, im Kontrollarm bei 144 Patient:innen (80 %) (HR = 0,423 [95%-KI: 0,328; 0,544], $p < 0,0001$). Somit zeigen beide CAR-T-Zelltherapien einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber SoC.

Im indirekten Vergleich zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für eine der beiden CAR-T-Zelltherapien (HR = 0,877 [95%-KI: 0,536; 1,434], $p = 0,6004$). Mit Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel kann somit im ähnlichen Ausmaß ein deutlicher Vorteil im EFS für die Patient:innen sichergestellt werden. Dieses Ergebnis wird durch die Betrachtung der anchored MAIC-Analyse bestätigt (HR = 0,76 [95%-KI: 0,43; 1,34], $p = 0,3424$) [9].

Meta-Analysen

Es liegt mit den Studien TRANSFORM und ZUMA-7 jeweils nur eine relevante Studie für Liso-Cel bzw. Axicabtagen-Ciloleucel vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns und der Patientencharakteristika (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2) sind die Ergebnisse der Studien TRANSFORM und ZUMA-7 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.2.2 Progressionsfreies Überleben – 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 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl der Studien | Studie | Liso-Cel | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC |
|--------------------|-----------|----------|------------------------|-----|
| 1 | TRANSFORM | • | | • |
| 1 | ZUMA-7 | | • | • |

Abkürzungen: Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; SoC: Therapiestandard (Standard of Care)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Liso-Cel ↔ SoC ↔ Axicabtagen-Ciloleucel

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben

| Studie | Operationalisierung |
|-----------|--|
| TRANSFORM | siehe Tabelle 4-36. |
| ZUMA-7 | Das PFS wurde in der Studie ZUMA-7 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur PD per Lugano-Klassifikation [27] oder Tod jeglicher Ursache. Die Auswertung des PFS basiert auf der ITT-Population. Patient:innen ohne Tod und die keine der Kriterien für eine Progression zum Zeitpunkt der Analyse erfüllen, werden ab dem Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert. |

Abkürzungen: NAT: neue antineoplastische Therapie; PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PFS: progressionsfreies Überleben

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 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| TRANSFORM | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ZUMA-7 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in beiden Studien verblindet durch das IRC, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit in beiden Studien als niedrig anzusehen.

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

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.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt gemeinsam für die einzelnen Studien und den indirekten Vergleich dargestellt.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|---|----------------------------------|-------------------|----------------------------------|----------------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| Progressionsfreies Überleben | | | | | |
| N | 92 | 92 | 180 | 179 | |
| n (%) | 37 (40,2) | 52 (56,5) | 96 (53,3) | 103 (57,5) | |
| Mediane Zeit bis zu einem PFS-Ereignis [95-%-KI] | NA [12,55; NA] | 6,18 [4,27; 8,57] | 14,7 [5,4; NA] | 3,7 [2,9; 5,3] | |
| HR [95-%-KI] p-Wert | 0,400 [0,261; 0,615] < 0,0001 | | 0,490 [0,368; 0,652] < 0,0001 | | 0,816 [0,488; 1,367] 0,4401 |
| n = PFS-Ereignisse; n (%) = Anteil der Patient:innen mit einem PFS-Ereignis; N = Anzahl der Patient:innen gesamt Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht erreicht (not available); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); SoC: Therapiestandard (Standard of Care); HR: Hazard Ratio | | | | | |

In der Studie TRANSFORM trat bei 37 (40,2 %) Patient:innen im Liso-Cel-Arm ein PFS-Ereignis auf; während im Kontrollarm 52 Patient:innen (56,5 %) ein solches Ereignis erlitten (HR = 0,400 [95-%-KI: 0,261; 0,615], $p < 0,0001$). In der Studie ZUMA-7 trat bei 96 (53,3 %) Patient:innen im Axicabtagen-Ciloleucel-Arm ein PFS-Ereignis auf, im Kontrollarm bei 103 Patient:innen (57,5 %) (HR = 0,490 [95-%-KI: 0,368; 0,652], $p < 0,0001$).

Im indirekten Vergleich zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für eine der beiden CAR-T-Zelltherapien (HR = 0,816 [95-%-KI: 0,488; 1,367], $p = 0,4401$). Mit Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel lässt sich somit im ähnlichen Ausmaß ein deutlicher Vorteil im progressionsfreien Überleben für die Patient:innen gewährleisten. Dies wird zusätzlich durch die anchored MAIC-Analyse bestätigt (HR = 0,71 [95-%-KI: 0,39; 1,28], $p = 0,2540$) [9].

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie TRANSFORM und der Studie ZUMA-7 jeweils nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns und der Patientencharakteristika (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2) sind die Ergebnisse der Studien TRANSFORM und ZUMA-7 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.2.3 Ansprechen – 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 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl der Studien | Studie | Liso-Cel | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC |
|--------------------|-----------|----------|------------------------|-----|
| 1 | TRANSFORM | • | | • |
| 1 | ZUMA-7 | | • | • |

Abkürzungen: Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; SoC: Therapiestandard (Standard of Care)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Liso-Cel ↔ SoC ↔ Axicabtagen-Ciloleucel

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen

| Studie | Operationalisierung über die ORR |
|--|---|
| TRANSFORM | Siehe Tabelle 4-39. |
| ZUMA-7 | Die ORR war definiert als der Anteil der Patient:innen, die im Zeitraum von der Randomisierung bis Tag 150 als BOR entweder ein PR oder CR auf die Behandlung erzielten. Erhoben wurde die ORR und CRR an Tag 50 und Tag 100 sowie zur Verlaufsbeurteilung nach etwa 5, 9, 12, 18 und 24 und weiter alle 6 Monate bis Monat 60. Die primäre Beurteilung des Ansprechens basierte dabei auf der zentralen Beurteilung durch das IRC. Hierzu wurde der Tumor mittels bildgebender (nuklearmedizinischer und radiologischer) Verfahren (PET und CT) evaluiert. Dabei wurden Kriterien der Lugano Klassifikation angewendet [27], um eine Standardisierung der Ergebnisse zu erreichen. Zur Bestimmung der BOR wurden die Abstufungen CR, PR, SD, PD, nicht auswertbar oder nicht untersucht für das Ansprechen festgelegt, welche dem internationalen Standard entsprechen [14]. Die Auswertung des Gesamtansprechens erfolgt auf Grundlage der ITT-Population. Patient:innen mit fehlendem oder unbekanntem Ansprechen werden als Non-Responder gewertet. |
| Operationalisierung über die CRR (ergänzend dargestellt) | |
| TRANSFORM, ZUMA-7 | Anders als beim ORR, wird beim CRR lediglich das CR als Ereignis gezählt. |
| Abkürzungen: BOR: bestes Gesamtansprechen (best overall response); CR: komplettes Ansprechen (complete response); CT: Computertomographie; EFS: ereignisfreies Überleben; IRC: Independent Review Committee; ITT: intention-to-treat; ORR: Gesamtansprechen (overall response rate); PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PET: Positronen-Emissionstomographie; PR: partielles Ansprechen (partial response); SD: stabile Erkrankung (stable disease) | |

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 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ansprechen (ORR und CRR) aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| TRANSFORM | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ZUMA-7 | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

In beiden Studien ist die Auswertung aller Endpunkte zum Ansprechen (ORR und CRR) verblindet durch das IRC erfolgt, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ist somit in beiden Studien als niedrig anzusehen.

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

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.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt gemeinsam für die einzelnen Studien und den indirekten Vergleich dargestellt.

Rate des Gesamtansprechens (ORR) – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-103: Ergebnisse für ORR aus RCT für indirekte Vergleiche

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|--|-------------------------|-----------|------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| Gesamtansprechen (ORR) | | | | | |
| N | 92 | 92 | 180 | 179 | |
| n (%) | 80 (87,0) | 45 (48,9) | 150 (83,3) | 90 (50,3) | |
| RR [95-%-KI] | 1,74 [1,40; 2,16] | | 1,657 [1,413; 1,944] | | 1,073 [0,815; 1,411] |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,6167 |
| OR [95-%-KI] | 7,77 [3,46; 19,24] | | 4,944 [3,031; 8,066] | | 1,408 [0,584; 3,396] |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,4459 |
| ARR [95-%-KI] | 36,7 % [24,6 %; 48,8 %] | | 33,1 % [0,239; 0,422] | | 5,0 % [-0,103; 0,203] |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,5235 |
| n = Patient:innen mit einem ORR; n (%) = Anteil der Patient:innen mit einem ORR; N = Anzahl der Patient:innen gesamt | | | | | |

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; SoC: Therapiestandard (Standard of Care); RR: relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechen (overall response rate)

In der Studie TRANSFORM sprachen 87,0 % der Patient:innen im Liso-Cel-Arm auf die Behandlung an und 48,9 % der Patient:innen im Kontrollarm (RR = 1,74 [95%-KI: 1,40, 2,16], $p < 0,0001$); in der Studie ZUMA-7 waren es 83,3 % Patient:innen im Axicabtagen-Ciloleucel-Arm und 50,3 % im Kontrollarm (RR = 1,657 [95%-KI: 1,413; 1,944], $p < 0,0001$).

Im indirekten Vergleich zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für eine der beiden CAR-T-Zelltherapien (RR = 1,073 [95%-KI: 0,815; 1,411], $p = 0,6167$). Patient:innen sprechen ähnlich gut auf die Behandlung mit Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel an. Dieses Ergebnis wird durch die anchored MAIC-Analyse bestätigt (OR = 1,65 [95%-KI: 0,49; 5,53], $p = 0,4208$) [9].

Ergänzend: Rate des kompletten Ansprechens (CRR) – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-104: Ergebnisse für CRR aus RCT für indirekte Vergleiche

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|--|-------------------------|-----------|------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| Rate des kompletten Ansprechens (CRR) | | | | | |
| N | 92 | 92 | 180 | 179 | |
| n (%) | 68 (73,9) | 40 (43,5) | 117 (65,0) | 58 (32,4) | |
| RR [95%-KI] | 1,66 [1,30, 2,13] | | 2,006 [1,582; 2,543] | | 0,847 [0,595; 1,207] |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,3593 |
| OR [95%-KI] | 4,14 [2,01; 8,49] | | 3,874 [2,500; 6,003] | | 0,951 [0,444; 2,034] |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,8963 |
| ARR [95%-KI] | 29,3 % [16,4 %; 42,2 %] | | 32,6 % [0,228; 0,424] | | -2,2 % [-0,189; 0,145] |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,7995 |
| n = Anzahl der Patient:innen mit einem CRR; n (%) = Anteil der Patient:innen mit einem CRR; N = Anzahl der Patient:innen gesamt | | | | | |
| Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CRR: Rate des kompletten Ansprechens (complete response rate); KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; SoC: Therapiestandard (Standard of Care); RR: relatives Risiko; OR: Odds Ratio | | | | | |

Die Ergebnisse für das CRR zeigen ebenso wie die Ergebnisse des ORR einen deutlichen Vorteil von Liso-Cel bzw. Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber SoC. Im indirekten Vergleich zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für eine der beiden CAR-T-Zelltherapien (RR = 0,847 [95%-KI: 0,595; 1,207], $p = 0,3593$). Dieses Ergebnis wird durch die anchored MAIC-Analyse bestätigt (OR: 0,94 [95%-KI: 0,33; 2,65], $p = 0,9043$) [9].

Meta-Analysen

Es liegt mit der Studie TRANSFORM und der Studie ZUMA-7 jeweils nur eine relevante Studie vor. Eine Meta-Analyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns und den Patientencharakteristika (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2) sind die Ergebnisse der Studien TRANSFORM und ZUMA-7 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.3 Verträglichkeit

4.3.2.1.3.1.3.1 Unerwünschte Ereignisse – 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 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl der Studien | Studie | Liso-Cel | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC |
|--------------------|-----------|----------|------------------------|-----|
| 1 | TRANSFORM | • | | • |
| 1 | ZUMA-7 | | • | • |

Abkürzungen: Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; SoC: Therapiestandard (Standard of Care)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Liso-Cel ↔ SoC ↔ Axicabtagen-Ciloleucel

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|-----------|--|
| TRANSFORM | siehe Tabelle 4-66. UE von speziellem Interesse (UESI) werden für den indirekten Vergleich unabhängig vom Schweregrad sowie auch als schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) dargestellt und umfassen: <ul style="list-style-type: none"> • Neurologische Toxizität • Zytokin-Freisetzungssyndrom |

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) • Hypogammaglobulinämie • Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) |
| ZUMA-7 | <p>UE in der Studie ZUMA-7 wurden vom Zeitpunkt der Randomisierung und bis Tag 150 oder bis zum Start einer NAT berichtet. Ein UE galt als ein TEAE, wenn dieses ab dem Start der Behandlung (im Axicabtagen-Ciloleucel-Arm ab der Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel und im Kontrollarm ab der ersten Dosis einer Chemotherapie) auftrat.</p> <p>Siehe TRANSFORM für die dargestellten UESI.</p> |
| <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NAT: Neue antineoplastische Therapie; TEAE: Treatment-emergent adverse event; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p> | |

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 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adequate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| TRANSFORM | | | | | | |
| Jegliche UE (Gesamtraten und nach SOC und PT) | niedrig | nein | ja | ja | ja | hoch |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (Gesamtraten und nach SOC und PT) | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| SUE (Gesamtraten und nach SOC und PT) | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| UESI (differenziert nach Schweregrad) | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| ZUMA-7 | | | | | | |

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Jegliche UE (Gesamtraten und nach SOC und PT) | niedrig | nein | ja | ja | ja | hoch |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (Gesamtraten und nach SOC und PT) | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| SUE (Gesamtraten und nach SOC und PT) | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| UESI (differenziert nach Schweregrad) | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| Abkürzungen: CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse | | | | | | |

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist mit Ausnahme der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse, die hinreichend standardisiert und anhand etablierter Kriterien klassifiziert und bewertet werden, eine potenzielle Verzerrung des Gruppenvergleichs nicht auszuschließen.

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

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.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt gemeinsam für die einzelnen Studien und den indirekten Vergleich dargestellt.

UE-Gesamtraten

Tabelle 4-108: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten aus RCT für indirekte Vergleiche

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|--|--------------------------|-----------|------------------------|------------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| Jegliche UE | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 92 (100) | 90 (98,9) | 170 (100) | 168 (100) | |
| RR [95%-KI] | 1,011 [0,981; 1,042] | | 1,000 [1,000; 1,000] | | 1,011 [0,981; 1,042] |
| p-Wert | 0,4973 | | 1,000 | | 0,4742 |
| OR [95%-KI] | 3,066 [0,123; 76,262] | | NA | | NA |
| p-Wert | 0,4973 | | | | |
| ARR [95%-KI] | 1,1 % [-1,0 %; 3,2 %] | | 0 | | NA |
| p-Wert | 0,4973 | | | | |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 85 (92,4) | 81 (89,0) | 155 (91,2) | 140 (83,3) | |
| RR [95%-KI] | 1,038 [0,946; 1,139] | | 1,094 [1,008; 1,188] | | 0,949 [0,838; 1,074] |
| p-Wert | 0,4575 | | 0,0342 | | 0,4056 |
| OR [95%-KI] | 1,499 [0,545; 4,127] | | 2,067 [1,060; 4,029] | | 0,725 [0,216; 2,440] |
| p-Wert | 0,4575 | | 0,0342 | | 0,6039 |
| ARR [95%-KI] | 3,4 % [-5,0 %; 11,8%] | | 7,8 % [0,8%; 14,9 %] | | -4,5 % [-15,4 %; 6,5%] |
| p-Wert | 0,4575 | | 0,0342 | | 0,4257 |
| SUE | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 44 (47,8) | 45 (49,5) | 85 (50,0) | 77 (45,8) | |
| RR [95%-KI] | 0,967 [0,718; 1,303] | | 1,091 [0,873; 1,363] | | 0,887 [0,611; 1,286] |
| p-Wert | 0,8828 | | 0,4485 | | 0,5257 |
| OR [95%-KI] | 0,937 [0,525; 1,673] | | 1,182 [0,771; 1,812] | | 0,793 [0,386; 1,629] |
| p-Wert | 0,8828 | | 0,4485 | | 0,5277 |
| ARR [95%-KI] | -1,6 % [-16,1 %; 12,9 %] | | 4,2 % [-6,5%; 14,8%] | | -5,8 % [-23,8%; 12,2 %] |
| p-Wert | 0,8828 | | 0,4485 | | 0,5277 |
| n = Anzahl der Patient:innen mit einem UE; n (%) = Anteil der Patient:innen mit UE; N: Anzahl der Patient:innen gesamt | | | | | |

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|---|-----------|-----|------------------------|-----|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| Abkürzungen: ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht verfügbar (not available); RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, | | | | | |

Liso-Cel zeigt eine gute Verträglichkeit über alle UE-Gesamtraten hinweg (siehe Tabelle 4-108). Im indirekten Vergleich sind Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel vergleichbar, sowohl hinsichtlich jeglicher UE (RR = 1,011 [95%-KI: 0,981; 1,042], p = 0,4742), schwerer UE (CTCAE Grad ≥ 3) (RR = 0,949, [95%-KI: 0,838; 1,074], p = 0,4056) als auch SUE (RR = 0,887 [95%-KI: 0,611; 1,286], p = 0,5257). Für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (OR = 2,05 [95%-KI: 0,74; 5,64], p = 0,1651) und SUE (OR = 0,67 [95%-KI: 0,38; 1,17], p = 0,1593) zeigen die unanchored MAIC-Analysen ähnliche Ergebnisse [9] (für jegliche UE konnte das OR nicht berechnet werden).

Häufige UE jeglichen Schweregrads nach SOC und PT

Tabelle 4-109: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – Häufige UE nach SOC und PT aus RCT für indirekte Vergleiche

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|--------------------------------------|--------------------------|-----------|------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| Jegliche UE | | | | | |
| Abdominalschmerzen | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 13 (14,1) | 13 (14,3) | 24 (14,1) | 25 (14,9) | |
| RR [95%-KI] | 0,989 [0,485; 2,016] | | 0,949 [0,565; 1,592] | | 1,043 [0,432; 2,515] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,8781 | | 0,926 |
| OR [95%-KI] | 0,987 [0,431; 2,264] | | 0,940 [0,513; 1,723] | | 1,050 [0,376; 2,934] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,8781 | | 0,9258 |
| ARR [95%-KI] | -0,2 % [-10,3 %; 10 %] | | -0,8 % [-8,3 %; 6,7 %] | | 0,6 % [-12,0 %; 13,2 %] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,8781 | | 0,9246 |
| Alaninaminotransferase erhöht | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 6 (6,5) | 8 (8,8) | 31 (18,2) | 16 (9,5) | |
| RR [95%-KI] | 0,742 [0,268; 2,053] | | 1,915 [1,089; 3,367] | | 0,387 [0,121; 1,241] |
| p-Wert | 0,5914 | | 0,0271 | | 0,1104 |
| OR [95%-KI] | 0,724 [0,241; 2,176] | | 2,119 [1,111; 4,041] | | 0,342 [0,095; 1,224] |
| p-Wert | 0,5914 | | 0,0271 | | 0,0990 |
| ARR [95%-KI] | -2,30 % [-10,0 %; 5,4 %] | | 8,7 % [1,4 %; 16,0 %] | | -11,0 % [-21,6 %; -0,4 %] |
| p-Wert | 0,5914 | | 0,0271 | | 0,0426 |
| Anämie | | | | | |

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|--|--------------------------|-----------|---------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 62 (67,4) | 62 (68,1) | 71 (41,8) | 91 (54,2) | |
| RR [95-%-KI] | 0,989 [0,810; 1,208] | | 0,771 [0,615; 0,966] | | 1,283 [0,949; 1,734] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,0293 | | 0,1052 |
| OR [95-%-KI] | 0,967 [0,520; 1,797] | | 0,607 [0,395; 0,933] | | 1,593 [0,749; 3,388] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,0293 | | 0,2266 |
| ARR [95-%-KI] | -0,7 % [-14,3 %; 12,8 %] | | -12,4 % [-23,0 %; -1,8 %] | | 11,7 % [-5,5%; 28,8 %] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,0293 | | 0,1834 |
| Aphasie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 4 (4,4) | 0 (0) | 36 (21,2) | 0 | |
| RR [95-%-KI] | 8,903 [0,486; 163,025] | | 72,146 [4,464; 1165,976] | | 0,123 [0,002; 6,905] |
| p-Wert | 0,1209 | | < 0,0001 | | 0,3082 |
| OR [95-%-KI] | 9,305 [0,494; 175,367] | | 91,454 [5,562; 1503,793] | | 0,102 [0,002; 5,883] |
| p-Wert | 0,1209 | | < 0,0001 | | 0,2696 |
| ARR [95-%-KI] | 4,3 % [0,2 %; 8,5 %] | | 21,2 % [15,0 %; 27,3 %] | | -16,8 % [-24,3 %; -9,4 %] |
| p-Wert | 0,1209 | | < 0,0001 | | < 0,0001 |
| Arthralgie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 13 (14,1) | 10 (11) | 19 (11,2) | 14 (8,3) | |
| RR [95-%-KI] | 1,286 [0,594; 2,782] | | 1,341 [0,696; 2,586] | | 0,959 [0,348; 2,641] |
| p-Wert | 0,6565 | | 0,4643 | | 0,9351 |
| OR [95-%-KI] | 1,333 [0,552; 3,216] | | 1,384 [0,670; 2,860] | | 0,963 [0,308; 3,015] |
| p-Wert | 0,6565 | | 0,4643 | | 0,9484 |
| ARR [95-%-KI] | 3,1 % [-6,4 %; 12,7 %] | | 2,8 [-3,5%; 9,2 %] | | 0,3 % [-11,2 %; 11,8 %] |
| p-Wert | 0,6565 | | 0,4643 | | 0,9594 |
| Aspartataminotransferase erhöht | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 6 (6,5) | 5 (5,5) | 24 (14,1) | 15 (8,9) | |
| RR [95-%-KI] | 1,187 [0,375; 3,752] | | 1,581 [0,860; 2,907] | | 0,751 [0,204; 2,760] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,1729 | | 0,6660 |
| OR [95-%-KI] | 1,200 [0,353; 4,080] | | 1,677 [0,846; 3,322] | | 0,716 [0,176; 2,908] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,1729 | | 0,6400 |
| ARR [95-%-KI] | 1,0 % [-5,9 %; 7,9 %] | | 5,2 % [-1,6 %; 12,0 %] | | -4,2 % [-13,8%; 5,5 %] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,1729 | | 0,3986 |
| Asthenie | | | | | |

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|---------------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 11 (12) | 8 (8,8) | 14 (8,2) | 16 (9,5) | |
| RR [95-%-KI] | 1,360 [0,574; 3,225] | | 0,865 [0,436; 1,715] | | 1,573 [0,522; 4,735] |
| p-Wert | 0,629 | | 0,7061 | | 0,4205 |
| OR [95-%-KI] | 1,409 [0,539; 3,683] | | 0,853 [0,402; 1,807] | | 1,653 [0,488; 5,596] |
| p-Wert | 0,629 | | 0,7061 | | 0,4195 |
| ARR [95-%-KI] | 3,2 % [-5,7%; 12,0 %] | | -1,3 % [-7,4 %; 4,8%] | | 4,5 % [-6,3 %; 15,2 %] |
| p-Wert | 0,629 | | 0,7061 | | 0,4148 |
| Rückenschmerzen | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 14 (15,2) | 16 (17,6) | 16 (9,4) | 25 (14,9) | |
| RR [95-%-KI] | 0,865 [0,449; 1,668] | | 0,632 [0,351; 1,141] | | 1,368 [0,566; 3,307] |
| p-Wert | 0,6941 | | 0,1361 | | 0,486 |
| OR [95-%-KI] | 0,841 [0,384; 1,843] | | 0,594 [0,305; 1,158] | | 1,416 [0,506; 3,965] |
| p-Wert | 0,6941 | | 0,1361 | | 0,5082 |
| ARR [95-%-KI] | -2,4 % [-13,1 %; 8,4 %] | | -5,5% [-12,4 %; 1,5%] | | 3,1 % [-9,7%; 15,9 %] |
| p-Wert | 0,6941 | | 0,1361 | | 0,634 |
| Schüttelfrost | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 8 (8,7) | 4 (4,4) | 47 (27,7) | 14 (8,3) | |
| RR [95-%-KI] | 1,978 [0,617; 6,340] | | 3,318 [1,900; 5,793] | | 0,596 [0,164; 2,169] |
| p-Wert | 0,3714 | | < 0,0001 | | 0,4326 |
| OR [95-%-KI] | 2,071 [0,601; 7,137] | | 4,203 [2,212; 7,988] | | 0,493 [0,122; 1,986] |
| p-Wert | 0,3714 | | < 0,0001 | | 0,3197 |
| ARR [95-%-KI] | 4,3 % [-2,8%; 11,4 %] | | 19,3 % [11,4 %; 27,2 %] | | -15,0 % [-25,7%; -4,4 %] |
| p-Wert | 0,3714 | | < 0,0001 | | 0,0058 |
| Verwirrungszustand | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 5 (5,4) | 2 (2,2) | 40 (23,5) | 4 (2,4) | |
| RR [95-%-KI] | 2,473 [0,492; 12,421] | | 9,882 [3,616; 27,01] | | 0,250 [0,037; 1,676] |
| p-Wert | 0,444 | | < 0,0001 | | 0,1533 |
| OR [95-%-KI] | 2,557 [0,483; 13,535] | | 12,615 [4,4; 36,168] | | 0,203 [0,028; 1,456] |
| p-Wert | 0,444 | | < 0,0001 | | 0,1126 |
| ARR [95-%-KI] | 3,2 % [-2,3 %; 8,8%] | | 21,1 % [14,4 %; 27,9 %] | | -17,9 % [-26,7%; -9,2 %] |
| p-Wert | 0,444 | | < 0,0001 | | 0,0001 |
| Verstopfung | | | | | |

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|---------------------------|---------------------------|-----------|--------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 30 (32,6) | 24 (26,4) | 34 (20,0) | 58 (34,5) | |
| RR [95%-KI] | 1,236 [0,787; 1,943] | | 0,579 [0,402; 0,835] | | 2,134 [1,193; 3,817] |
| p-Wert | 0,4184 | | 0,0033 | | 0,0106 |
| OR [95%-KI] | 1,351 [0,713; 2,557] | | 0,474 [0,290; 0,776] | | 2,849 [1,272; 6,379] |
| p-Wert | 0,4184 | | 0,0033 | | 0,0109 |
| ARR [95%-KI] | 6,2 % [-6,9 %; 19,4 %] | | -14,5% [-23,9 %; -5,2 %] | | 20,8 % [4,6 %; 36,9 %] |
| p-Wert | 0,4184 | | 0,0033 | | 0,0119 |
| Husten | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 13 (14,1) | 10 (11,0) | 42 (24,7) | 18 (10,7) | |
| RR [95%-KI] | 1,286 [0,594; 2,782] | | 2,306 [1,386; 3,837] | | 0,558 [0,221; 1,406] |
| p-Wert | 0,6565 | | 0,0010 | | 0,2158 |
| OR [95%-KI] | 1,333 [0,552; 3,216] | | 2,734 [1,500; 4,984] | | 0,487 [0,168; 1,415] |
| p-Wert | 0,6565 | | 0,0010 | | 0,1864 |
| ARR [95%-KI] | 3,1 % [-6,4 %; 12,7%] | | 14,0 % [6,0 %; 22,0 %] | | -10,9 % [-23,3 %; 1,6 %] |
| p-Wert | 0,6565 | | 0,0010 | | 0,0885 |
| Appetit vermindert | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 21 (22,8) | 32 (35,2) | 42 (24,7) | 42 (25,0) | |
| RR [95%-KI] | 0,649 [0,407; 1,036] | | 0,988 [0,682; 1,432] | | 0,657 [0,362; 1,193] |
| p-Wert | 0,0744 | | > 0,9999 | | 0,1677 |
| OR [95%-KI] | 0,545 [0,285; 1,044] | | 0,984 [0,601; 1,612] | | 0,554 [0,245; 1,253] |
| p-Wert | 0,0744 | | > 0,9999 | | 0,1559 |
| ARR [95%-KI] | -12,3 % [-25,4 %; 0,7 %] | | -0,3 % [-9,5 %; 8,9 %] | | -12,0 % [-28,0 %; 3,9 %] |
| p-Wert | 0,0744 | | > 0,9999 | | 0,1391 |
| Diarrhoe | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 23 (25,0) | 39 (42,9) | 71 (41,8) | 66 (39,3) | |
| RR [95%-KI] | 0,583 [0,381; 0,893] | | 1,063 [0,821; 1,377] | | 0,549 [0,333; 0,903] |
| p-Wert | 0,0126 | | 0,6590 | | 0,0183 |
| OR [95%-KI] | 0,444 [0,237; 0,833] | | 1,108 [0,718; 1,711] | | 0,401 [0,187; 0,861] |
| p-Wert | 0,0126 | | 0,6590 | | 0,0191 |
| ARR [95%-KI] | -17,9 % [-31,3 %; -4,4 %] | | 2,5% [-8,0 %; 12,9 %] | | -20,3 % [-37,4 %; -3,3 %] |
| p-Wert | 0,0126 | | 0,6590 | | 0,1950 |
| Schwindelgefühl | | | | | |

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|----------------------------|------------------------|-----------|--------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 22 (23,9) | 13 (14,3) | 36 (21,2) | 21 (12,5) | |
| RR [95-%-KI] | 1,674 [0,899; 3,116] | | 1,694 [1,034; 2,777] | | 0,988 [0,447; 2,186] |
| p-Wert | 0,1322 | | 0,0416 | | 0,9764 |
| OR [95-%-KI] | 1,886 [0,884; 4,023] | | 1,881 [1,046; 3,382] | | 1,003 [0,385; 2,615] |
| p-Wert | 0,1322 | | 0,0416 | | 0,9956 |
| ARR [95-%-KI] | 9,6 % [-1,7%; 20,9 %] | | 8,7% [0,8%; 16,6 %] | | 1,0 % [-12,8%; 14,7%] |
| p-Wert | 0,1322 | | 0,0416 | | 0,8926 |
| Dyspnoe | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 13 (14,1) | 10 (11,0) | 14 (8,2) | 20 (11,9) | |
| RR [95-%-KI] | 1,286 [0,594; 2,782] | | 0,692 [0,362; 1,324] | | 1,859 [0,678; 5,095] |
| p-Wert | 0,6565 | | 0,2827 | | 0,2282 |
| OR [95-%-KI] | 1,333 [0,552; 3,216] | | 0,664 [0,324; 1,363] | | 2,007 [0,644; 6,257] |
| p-Wert | 0,6565 | | 0,2827 | | 0,2298 |
| ARR [95-%-KI] | 3,1 % [-6,4 %; 12,7%] | | -3,7% [-10,1 %; 2,7%] | | 6,8% [-4,7%; 18,3 %] |
| p-Wert | 0,6565 | | 0,2827 | | 0,2471 |
| Encephalopathie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 2 (2,2) | 0 | 29 (17,1) | 2 (1,2) | |
| RR [95-%-KI] | 4,946 [0,241; 101,624] | | 14,329 [3,474; 59,102] | | 0,345 [0,012; 9,725] |
| p-Wert | 0,4973 | | < 0,0001 | | 0,5323 |
| OR [95-%-KI] | 5,055 [0,239; 106,768] | | 17,071 [4,003; 72,802] | | 0,296 [0,010; 8,676] |
| p-Wert | 0,4973 | | < 0,0001 | | 0,4801 |
| ARR [95-%-KI] | 2,2 % [-0,8%; 5,2 %] | | 15,9 % [10,0 %; 21,8%] | | -13,7 % [-20,3 %; -7,1 %] |
| p-Wert | 0,4973 | | < 0,0001 | | < 0,0001 |
| Ermüdung | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 37 (40,2) | 37 (40,7) | 71 (41,8) | 87 (51,8) | |
| RR [95-%-KI] | 0,989 [0,696; 1,406] | | 0,806 [0,641; 1,015] | | 1,226 [0,806; 1,867] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,081 | | 0,3409 |
| OR [95-%-KI] | 0,982 [0,544; 1,772] | | 0,668 [0,435; 1,026] | | 1,470 [0,708; 3,052] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,081 | | 0,3007 |
| ARR [95-%-KI] | -0,4 % [-14,7%; 13,8%] | | -10,0 % [-20,6 %; 0,6 %] | | 9,6 % [-8,1 %; 27,3 %] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,081 | | 0,2896 |
| Fibrile Neutropenie | | | | | |

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|------------------------|-------------------------|-----------|----------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 15 (16,3) | 24 (26,4) | 4 (2,4) | 46 (27,4) | |
| RR [95-%-KI] | 0,618 [0,347; 1,100] | | 0,086 [0,032; 0,233] | | 7,194 [2,27; 22,801] |
| p-Wert | 0,1070 | | < 0,0001 | | 0,0008 |
| OR [95-%-KI] | 0,544 [0,264; 1,121] | | 0,064 [0,022; 0,182] | | 8,51 [2,381; 30,409] |
| p-Wert | 0,1070 | | < 0,0001 | | 0,0010 |
| ARR [95-%-KI] | -10,1 % [-21,9 %; 1,7%] | | -25,0 % [-32,1 %; -17,9 %] | | 15,0 % [1,2 %; 28,7%] |
| p-Wert | 0,1070 | | < 0,0001 | | 0,0332 |
| Kopfschmerzen | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 40 (43,5) | 21 (23,1) | 70 (41,2) | 43 (25,6) | |
| RR [95-%-KI] | 1,884 [1,211; 2,930] | | 1,609 [1,175; 2,203] | | 1,171 [0,681; 2,014] |
| p-Wert | 0,0046 | | 0,0027 | | 0,5678 |
| OR [95-%-KI] | 2,564 [1,354; 4,856] | | 2,035 [1,282; 3,230] | | 1,260 [0,573; 2,771] |
| p-Wert | 0,0046 | | 0,0027 | | 0,5653 |
| ARR [95-%-KI] | 20,4 % [7,1 %; 33,7%] | | 15,6 % [5,7%; 25,5%] | | 4,8 % [-11,8%; 21,4 %] |
| p-Wert | 0,0046 | | 0,0027 | | 0,5695 |
| Hyperglycämie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 6 (6,5) | 8 (8,8) | 27 (15,9) | 17 (10,1) | |
| RR [95-%-KI] | 0,742 [0,268; 2,053] | | 1,570 [0,889; 2,770] | | 0,473 [0,147; 1,517] |
| p-Wert | 0,5914 | | 0,1454 | | 0,2077 |
| OR [95-%-KI] | 0,724 [0,241; 2,176] | | 1,677 [0,877; 3,208] | | 0,432 [0,120; 1,548] |
| p-Wert | 0,5914 | | 0,1454 | | 0,1973 |
| ARR [95-%-KI] | -2,3 % [-10,0 %; 5,4 %] | | 5,8 % [-1,4 %; 12,9 %] | | -8,0 % [-18,5 %; 2,5 %] |
| p-Wert | 0,5914 | | 0,1454 | | 0,1338 |
| Hypoalbuminämie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 4 (4,4) | 4 (4,4) | 22 (12,9) | 12 (7,1) | |
| RR [95-%-KI] | 0,989 [0,255; 3,836] | | 1,812 [0,927; 3,542] | | 0,546 [0,120; 2,476] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,1027 | | 0,4327 |
| OR [95-%-KI] | 0,989 [0,240; 4,079] | | 1,932 [0,923; 4,044] | | 0,512 [0,103; 2,529] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,1027 | | 0,4111 |
| ARR [95-%-KI] | 0,0 % [-6,0 %; 5,9 %] | | 5,8 % [-0,6 %; 12,2 %] | | -5,8 % [-14,5%; 2,9 %] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,1027 | | 0,1879 |
| Hypokalzämie | | | | | |

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

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|------------------------------|--------------------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 7 (7,6) | 6 (6,6) | 27 (15,9) | 17 (10,1) | |
| RR [95-%-KI] | 1,154 [0,403; 3,302] | | 1,570 [0,889; 2,770] | | 0,735 [0,223; 2,429] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,1454 | | 0,6139 |
| OR [95-%-KI] | 1,167 [0,376; 3,616] | | 1,677 [0,877; 3,208] | | 0,696 [0,189; 2,562] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,1454 | | 0,5854 |
| ARR [95-%-KI] | 1,0 % [-6,4 %; 8,5%] | | 5,8% [-1,4 %; 12,9 %] | | -4,7% [-15,1 %; 5,6 %] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,1454 | | 0,3668 |
| Hypogammaglobulinämie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 9 (9,8) | 2 (2,2) | 19 (11,2) | 1 (0,6) | |
| RR [95-%-KI] | 4,451 [0,989; 20,039] | | 18,776 [2,542; 138,677] | | 0,237 [0,019; 2,895] |
| p-Wert | 0,0576 | | < 0,0001 | | 0,2596 |
| OR [95-%-KI] | 4,825 [1,013; 22,988] | | 21,013 [2,779; 158,863] | | 0,23 [0,018; 2,956] |
| p-Wert | 0,0576 | | < 0,0001 | | 0,2591 |
| ARR [95-%-KI] | 7,6 % [0,8%; 14,4 %] | | 10,6 % [5,7%; 15,5%] | | -3,0 % [-11,3 %; 5,4 %] |
| p-Wert | 0,0576 | | < 0,0001 | | 0,4818 |
| Hypokaliämie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 21 (22,8) | 22 (24,2) | 44 (25,9) | 49 (29,2) | |
| RR [95-%-KI] | 0,944 [0,560; 1,593] | | 0,887 [0,627; 1,255] | | 1,064 [0,568; 1,993] |
| p-Wert | 0,8629 | | 0,5433 | | 0,8464 |
| OR [95-%-KI] | 0,928 [0,468; 1,838] | | 0,848 [0,526; 1,368] | | 1,094 [0,475; 2,519] |
| p-Wert | 0,8629 | | 0,5433 | | 0,8331 |
| ARR [95-%-KI] | -1,3 % [-13,6 %; 10,9 %] | | -3,3 % [-12,8%; 6,2 %] | | 1,9 % [-13,6 %; 17,5%] |
| p-Wert | 0,8629 | | 0,5433 | | 0,8072 |
| Hypomagnesiämie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 15 (16,3) | 21 (23,1) | 20 (11,8) | 34 (20,2) | |
| RR [95-%-KI] | 0,707 [0,389; 1,282] | | 0,581 [0,349; 0,968] | | 1,215 [0,555; 2,662] |
| p-Wert | 0,2697 | | 0,038 | | 0,6258 |
| OR [95-%-KI] | 0,649 [0,311; 1,357] | | 0,525 [0,289; 0,957] | | 1,236 [0,478; 3,196] |
| p-Wert | 0,2697 | | 0,038 | | 0,6625 |
| ARR [95-%-KI] | -6,8% [-18,3 %; 4,7%] | | -8,5% [-16,2 %; -0,7%] | | 1,7 % [-12,2 %; 15,6 %] |
| p-Wert | 0,2697 | | 0,038 | | 0,81 |
| Hyponatriämie | | | | | |

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|-------------------------|--------------------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 9 (9,8) | 7 (7,7) | 21 (12,4) | 8 (4,8) | |
| RR [95%-KI] | 1,272 [0,495; 3,270] | | 2,594 [1,182; 5,693] | | 0,490 [0,144; 1,675] |
| p-Wert | 0,7945 | | 0,0185 | | 0,2554 |
| OR [95%-KI] | 1,301 [0,463; 3,657] | | 2,819 [1,212; 6,558] | | 0,462 [0,122; 1,753] |
| p-Wert | 0,7945 | | 0,0185 | | 0,2562 |
| ARR [95%-KI] | 2,1 % [-6,1 %; 10,3 %] | | 7,6 % [1,7%; 13,5%] | | -5,5 % [-15,6 %; 4,6 %] |
| p-Wert | 0,7945 | | 0,0185 | | 0,2849 |
| Hypophosphatämie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 7 (7,6) | 17 (18,7) | 45 (26,5) | 29 (17,3) | |
| RR [95%-KI] | 0,407 [0,177; 0,935] | | 1,533 [1,012; 2,323] | | 0,266 [0,105; 0,673] |
| p-Wert | 0,0299 | | 0,0484 | | 0,0052 |
| OR [95%-KI] | 0,358 [0,141; 0,912] | | 1,726 [1,020; 2,919] | | 0,208 [0,071; 0,607] |
| p-Wert | 0,0299 | | 0,0484 | | 0,004 |
| ARR [95%-KI] | -11,1 % [-20,7%; -1,4 %] | | 9,2 % [0,5%; 18,0 %] | | -20,3 % [-33,3 %; -7,2 %] |
| p-Wert | 0,0299 | | 0,0484 | | 0,0023 |
| Hypotonie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 19 (20,7) | 6 (6,6) | 75 (44,1) | 25 (14,9) | |
| RR [95%-KI] | 3,132 [1,311; 7,483] | | 2,965 [1,989; 4,420] | | 1,057 [0,405; 2,754] |
| p-Wert | 0,0088 | | < 0,0001 | | 0,9105 |
| OR [95%-KI] | 3,687 [1,398; 9,723] | | 4,516 [2,680; 7,609] | | 0,817 [0,271; 2,456] |
| p-Wert | 0,0088 | | < 0,0001 | | 0,7182 |
| ARR [95%-KI] | 14,1 % [4,3 %; 23,8%] | | 29,2 % [20,0 %; 38,4 %] | | -15,2 % [-28,6 %; -1,8%] |
| p-Wert | 0,0088 | | < 0,0001 | | 0,0262 |
| Hypoxie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 1 (1,1) | 0 | 37 (21,8) | 13 (7,7) | |
| RR [95%-KI] | 2,968 [0,122; 71,909] | | 2,813 [1,552; 5,099] | | 1,055 [0,041; 27,014] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,0004 | | 0,9741 |
| OR [95%-KI] | 3,000 [0,121; 74,613] | | 3,317 [1,692; 6,502] | | 0,904 [0,034; 24,120] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,0004 | | 0,9522 |
| ARR [95%-KI] | 1,1 % [-1,0 %; 3,2 %] | | 14,0 % [6,6 %; 21,4 %] | | -12,9 % [-20,6 %; -5,2 %] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,0004 | | 0,001 |
| Schlaflosigkeit | | | | | |

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------|------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 19 (20,7) | 10 (11,0) | 21 (12,4) | 26 (15,5) | |
| RR [95-%-KI] | 1,879 [0,925; 3,818] | | 0,798 [0,468; 1,362] | | 2,355 [0,969; 5,719] |
| p-Wert | 0,1044 | | 0,435 | | 0,0586 |
| OR [95-%-KI] | 2,108 [0,921; 4,827] | | 0,770 [0,414; 1,430] | | 2,739 [0,974; 7,705] |
| p-Wert | 0,1044 | | 0,435 | | 0,0562 |
| ARR [95-%-KI] | 9,7% [-0,8%; 20,1 %] | | -3,1 % [-10,5%; 4,3 %] | | 12,8 % [0,0 %; 25,6 %] |
| p-Wert | 0,1044 | | 0,435 | | 0,0504 |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 25 (27,2) | 11 (12,1) | 31 (18,2) | 21 (12,5) | |
| RR [95-%-KI] | 2,248 [1,177; 4,294] | | 1,459 [0,875; 2,432] | | 1,541 [0,675; 3,516] |
| p-Wert | 0,0149 | | 0,1749 | | 0,3042 |
| OR [95-%-KI] | 2,714 [1,244; 5,919] | | 1,561 [0,856; 2,846] | | 1,738 [0,650; 4,652] |
| p-Wert | 0,0149 | | 0,1749 | | 0,2709 |
| ARR [95-%-KI] | 15,1 % [3,8%; 26,4 %] | | 5,7% [-1,9 %; 13,4 %] | | 9,4 % [-4,3 %; 23,0 %] |
| p-Wert | 0,0149 | | 0,1749 | | 0,1792 |
| Unwohlsein | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 3 (3,3) | 5 (5,5) | 17 (10) | 9 (5,4) | |
| RR [95-%-KI] | 0,593 [0,146; 2,411] | | 1,867 [0,856; 4,069] | | 0,318 [0,064; 1,581] |
| p-Wert | 0,4968 | | 0,1521 | | 0,1614 |
| OR [95-%-KI] | 0,580 [0,134; 2,501] | | 1,963 [0,849; 4,537] | | 0,295 [0,055; 1,592] |
| p-Wert | 0,4968 | | 0,1521 | | 0,156 |
| ARR [95-%-KI] | -2,2 % [-8,2 %; 3,7%] | | 4,6 % [-1,0 %; 10,3 %] | | -6,9 % [-15,1 %; 1,3 %] |
| p-Wert | 0,4968 | | 0,1521 | | 0,0997 |
| Muskuläre Schwäche | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 6 (6,5) | 3 (3,3) | 19 (11,2) | 10 (6,0) | |
| RR [95-%-KI] | 1,978 [0,510; 7,671] | | 1,878 [0,900; 3,918] | | 1,054 [0,225; 4,924] |
| p-Wert | 0,4968 | | 0,1192 | | 0,9471 |
| OR [95-%-KI] | 2,047 [0,496; 8,445] | | 1,988 [0,895; 4,414] | | 1,029 [0,202; 5,235] |
| p-Wert | 0,4968 | | 0,1192 | | 0,9722 |
| ARR [95-%-KI] | 3,2 % [-3,0 %; 9,5%] | | 5,2 % [-0,7%; 11,2 %] | | -2,0 % [-10,6 %; 6,6 %] |
| p-Wert | 0,4968 | | 0,1192 | | 0,6491 |
| Schwindel | | | | | |

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

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|------------------------------------|-------------------------|-----------|----------------------------|------------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 49 (53,3) | 53 (58,2) | 69 (40,6) | 116 (69,1) | |
| RR [95-%-KI] | 0,914 [0,706; 1,184] | | 0,588 [0,477; 0,724] | | 1,556 [1,116; 2,168] |
| p-Wert | 0,5526 | | < 0,0001 | | 0,0091 |
| OR [95-%-KI] | 0,817 [0,456; 1,465] | | 0,306 [0,196; 0,479] | | 2,668 [1,278; 5,571] |
| p-Wert | 0,5526 | | < 0,0001 | | 0,009 |
| ARR [95-%-KI] | -5,0 % [-19,4 %; 9,4 %] | | -28,5 % [-38,6 %; -18,3 %] | | 23,5 % [5,9 %; 41,1 %] |
| p-Wert | 0,5526 | | < 0,0001 | | 0,009 |
| Neutropenie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 76 (82,6) | 50 (55,0) | 75 (44,1) | 29 (17,3) | |
| RR [95-%-KI] | 1,503 [1,221; 1,852] | | 2,556 [1,762; 3,707] | | 0,588 [0,384; 0,901] |
| p-Wert | 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,0147 |
| OR [95-%-KI] | 3,895 [1,975; 7,681] | | 3,784 [2,291; 6,250] | | 1,029 [0,442; 2,395] |
| p-Wert | 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,9465 |
| ARR [95-%-KI] | 27,7% [14,8%; 40,5%] | | 26,9 % [17,5%; 36,3 %] | | 0,8 % [-15,1 %; 16,7%] |
| p-Wert | 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,9207 |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 7 (7,6) | 0 | 52 (30,6) | 47 (28,0) | |
| RR [95-%-KI] | 14,839 [0,860; 256,058] | | 1,093 [0,785; 1,524] | | 13,572 [0,771; 238,762] |
| p-Wert | 0,0139 | | 0,6335 | | 0,0746 |
| OR [95-%-KI] | 16,053 [0,903; 285,352] | | 1,135 [0,71; 1,813] | | 14,149 [0,766; 261,264] |
| p-Wert | 0,0139 | | 0,6335 | | 0,0749 |
| ARR [95-%-KI] | 7,6 % [2,2 %; 13,0 %] | | 2,6 % [-7,1 %; 12,3 %] | | 5,0 % [-6,1 %; 16,1 %] |
| p-Wert | 0,0139 | | 0,6335 | | 0,378 |
| Ödem peripher | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 15 (16,3) | 17 (18,7) | 20 (11,8) | 28 (16,7) | |
| RR [95-%-KI] | 0,873 [0,464; 1,640] | | 0,706 [0,414; 1,203] | | 1,236 [0,541; 2,824] |
| p-Wert | 0,7012 | | 0,2151 | | 0,6145 |
| OR [95-%-KI] | 0,848 [0,395; 1,821] | | 0,667 [0,359; 1,237] | | 1,272 [0,476; 3,399] |
| p-Wert | 0,7012 | | 0,2151 | | 0,6315 |
| ARR [95-%-KI] | -2,4 % [-13,4 %; 8,6 %] | | -4,9 % [-12,3 %; 2,5%] | | 2,5 % [-10,8%; 15,8%] |
| p-Wert | 0,7012 | | 0,2151 | | 0,7094 |
| Thrombozytenzahl vermindert | | | | | |

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

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|-------------------------|-----------------------|-----------|---------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 7 (7,6) | 2 (2,2) | 30 (17,7) | 64 (38,1) | |
| RR [95%-KI] | 3,462 [0,739; 16,222] | | 0,463 [0,318; 0,676] | | 7,473 [1,524; 36,649] |
| p-Wert | 0,1688 | | < 0,0001 | | 0,0132 |
| OR [95%-KI] | 3,665 [0,740; 18,139] | | 0,348 [0,211; 0,576] | | 10,524 [1,968; 56,267] |
| p-Wert | 0,1688 | | < 0,0001 | | 0,0059 |
| ARR [95%-KI] | 5,4 % [-0,8%; 11,6 %] | | -20,4 % [-29,8%; -11,1 %] | | 25,9 % [14,7%; 37,0 %] |
| p-Wert | 0,1688 | | < 0,0001 | | < 0,0001 |
| Fieber | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 28 (30,4) | 23 (25,3) | 158 (92,9) | 43 (25,6) | |
| RR [95%-KI] | 1,204 [0,753; 1,925] | | 3,631 [2,797; 4,715] | | 0,332 [0,194; 0,567] |
| p-Wert | 0,5103 | | < 0,0001 | | 0,0001 |
| OR [95%-KI] | 1,293 [0,676; 2,474] | | 38,275 [19,361; 75,667] | | 0,034 [0,013; 0,087] |
| p-Wert | 0,5103 | | < 0,0001 | | < 0,0001 |
| ARR [95%-KI] | 5,2 % [-7,8%; 18,1 %] | | 67,3 % [59,7%; 75,0 %] | | -62,2 % [-77,2 %; -47,1 %] |
| p-Wert | 0,5103 | | < 0,0001 | | < 0,0001 |
| Sinustachykardie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 7 (7,6) | 5 (5,5) | 58 (34,1) | 17 (10,1) | |
| RR [95%-KI] | 1,385 [0,456; 4,204] | | 3,372 [2,052; 5,541] | | 0,411 [0,122; 1,386] |
| p-Wert | 0,7667 | | < 0,0001 | | 0,1517 |
| OR [95%-KI] | 1,416 [0,433; 4,638] | | 4,600 [2,542; 8,325] | | 0,308 [0,082; 1,160] |
| p-Wert | 0,7667 | | < 0,0001 | | 0,0817 |
| ARR [95%-KI] | 2,1 % [-5,0 %; 9,3 %] | | 24,0 % [15,5%; 32,5%] | | -21,9 % [-33,0 %; -10,8%] |
| p-Wert | 0,7667 | | < 0,0001 | | 0,0001 |
| Somnolenz | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 2 (2,2) | 2 (2,2) | 19 (11,2) | 2 (1,2) | |
| RR [95%-KI] | 0,989 [0,142; 6,872] | | 9,388 [2,221; 39,678] | | 0,105 [0,009; 1,180] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,0001 | | 0,0679 |
| OR [95%-KI] | 0,989 [0,136; 7,175] | | 10,444 [2,393; 45,586] | | 0,095 [0,008; 1,119] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,0001 | | 0,0614 |
| ARR [95%-KI] | 0,0 % [-4,3 %; 4,2 %] | | 10,0 % [5,0 %; 15,0 %] | | -10,0 % [-16,6 %; -3,4 %] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,0001 | | 0,0028 |
| Thrombozytopenie | | | | | |

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|---|-------------------------|-----------|---------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 55 (59,8) | 66 (72,5) | 22 (12,9) | 41 (24,4) | |
| RR [95-%-KI] | 0,824 [0,668; 1,017] | | 0,530 [0,331; 0,850] | | 1,554 [0,927; 2,606] |
| p-Wert | 0,0858 | | 0,0079 | | 0,0942 |
| OR [95-%-KI] | 0,563 [0,303; 1,048] | | 0,460 [0,260; 0,814] | | 1,223 [0,527; 2,840] |
| p-Wert | 0,0858 | | 0,0079 | | 0,6398 |
| ARR [95-%-KI] | -12,7% [-26,3 %; 0,8%] | | -11,5% [-19,7%; -3,2 %] | | -1,3 % [-17,2 %; 14,6 %] |
| p-Wert | 0,0858 | | 0,0079 | | 0,8743 |
| Tremor | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 11 (12,0) | 1 (1,1) | 44 (25,9) | 1 (0,6) | |
| RR [95-%-KI] | 10,880 [1,434; 82,555] | | 43,482 [6,060; 311,988] | | 0,250 [0,015; 4,226] |
| p-Wert | 0,0049 | | < 0,0001 | | 0,3367 |
| OR [95-%-KI] | 12,222 [1,544; 96,763] | | 58,317 [7,928; 429,001] | | 0,210 [0,012; 3,713] |
| p-Wert | 0,0049 | | < 0,0001 | | 0,2867 |
| ARR [95-%-KI] | 10,9 % [3,9 %; 17,8%] | | 25,3 % [18,6 %; 32,0 %] | | -14,4 % [-24,1 %; -4,8%] |
| p-Wert | 0,0049 | | < 0,0001 | | 0,0034 |
| Erbrechen | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 18 (19,6) | 27 (29,7) | 33 (19,4) | 55 (32,7) | |
| RR [95-%-KI] | 0,659 [0,392; 1,111] | | 0,593 [0,407; 0,863] | | 1,112 [0,585; 2,114] |
| p-Wert | 0,1249 | | 0,0063 | | 0,7457 |
| OR [95-%-KI] | 0,577 [0,291; 1,142] | | 0,495 [0,301; 0,815] | | 1,165 [0,500; 2,715] |
| p-Wert | 0,1249 | | 0,0063 | | 0,7234 |
| ARR [95-%-KI] | -10,1 % [-22,5%; 2,3 %] | | -13,3 % [-22,6 %; -4,1 %] | | 3,2 % [-12,3 %; 18,7%] |
| p-Wert | 0,1249 | | 0,0063 | | 0,6833 |
| Leukozytenzahl erniedrigt | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 3 (3,3) | 1 (1,1) | 46 (27,1) | 37 (22) | |
| RR [95-%-KI] | 2,967 [0,314; 28,001] | | 1,229 [0,843; 1,791] | | 2,415 [0,248; 23,518] |
| p-Wert | 0,6209 | | 0,313 | | 0,4476 |
| OR [95-%-KI] | 3,034 [0,310; 29,721] | | 1,313 [0,799; 2,160] | | 2,310 [0,223; 23,876] |
| p-Wert | 0,6209 | | 0,313 | | 0,4824 |
| ARR [95-%-KI] | 2,2 % [-2,1 %; 6,4 %] | | 5,0 % [-4,1 %; 14,2 %] | | -2,9 % [-13,0 %; 7,2 %] |
| p-Wert | 0,6209 | | 0,313 | | 0,5764 |
| n = Anzahl der Patient:innen mit einem UE; n (%) = Anteil der Patient:innen mit UE; N = Anzahl der Patient:innen gesamt | | | | | |

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|--|-----------|-----|------------------------|-----|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht verfügbar (not available); RR: relatives Risiko, OR: Odds Ratio; SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | | | | |

Bei der Betrachtung häufiger UE jeglichen Schweregrads nach SOC und PT zeigen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel eine vergleichbare Verträglichkeit. Beispielsweise zeigen sich aber statistisch signifikante Unterschiede in einigen gastrointestinalen UE (Verstopfung und Diarrhoe), Fieber, fibrile Neutropenie und Blutwerten (Hypophosphatämie und Thrombozytopenie).

Tabelle 4-110: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – Häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT für indirekte Vergleiche

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|--|--------------------------|---------|-------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) | | | | | |
| Anämie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 48 (52,2) | 51 (56) | 51 (30) | 65 (38,7) | |
| RR [95%-KI] | 0,931 [0,713; 1,216] | | 0,775 [0,575; 1,045] | | 1,201 [0,804; 1,792] |
| p-Wert | 0,6572 | | 0,1088 | | 0,3708 |
| OR [95%-KI] | 0,856 [0,478; 1,531] | | 0,679 [0,432; 1,067] | | 1,260 [0,603; 2,632] |
| p-Wert | 0,6572 | | 0,1088 | | 0,5388 |
| ARR [95%-KI] | -3,9 % [-18,3 %; 10,6 %] | | -8,7 % [-18,8 %; 1,4 %] | | 4,8 % [-12,8 %; 22,4 %] |
| p-Wert | 0,6572 | | 0,1088 | | 0,5915 |
| Aphasie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 2 (2,2) | 0 | 12 (7,1) | 0 | |
| RR [95%-KI] | 4,946 [0,241; 101,624] | | 24,708 [1,475; 413,975] | | 0,200 [0,003; 12,485] |
| p-Wert | 0,4973 | | 0,0004 | | 0,4456 |
| OR [95%-KI] | 5,055 [0,239; 106,768] | | 26,577 [1,561; 452,625] | | 0,190 [0,003; 12,240] |
| p-Wert | 0,4973 | | 0,0004 | | 0,4347 |
| ARR [95%-KI] | 2,2 % [-0,8 %; 5,2 %] | | 7,1 % [3,2 %; 10,9 %] | | -4,9 % [-9,8 %; 0,0 %] |
| p-Wert | 0,4973 | | 0,0004 | | 0,0492 |
| Verwirrheitszustand | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 1 (1,1) | 2 (2,2) | 9 (5,6) | 0 | |
| RR [95%-KI] | 0,495 [0,046; 5,359] | | 18,778 [1,102; 320,067] | | 0,026 [0,001; 1,070] |

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|----------------------------|------------------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| p-Wert | 0,6209 | | 0,0035 | | 0,0543 |
| OR [95%-KI] | 0,489 [0,044; 5,489] | | 19,824 [1,144; 343,389] | | 0,025 [0,001; 1,038] |
| p-Wert | 0,6209 | | 0,0035 | | 0,0523 |
| ARR [95%-KI] | -1,1 % [-4,8 %; 2,6 %] | | 5,3 % [1,9 %; 8,7 %] | | -6,4 % [-11,4 %; -1,4 %] |
| p-Wert | 0,6209 | | 0,0035 | | 0,0119 |
| Appetit vermindert | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 1 (1,1) | 4 (4,4) | 7 (4,1) | 6 (3,6) | |
| RR [95%-KI] | 0,247 [0,028; 2,170] | | 1,153 [0,396; 3,359] | | 0,214 [0,019; 2,415] |
| p-Wert | 0,211 | | > 0,9999 | | 0,2126 |
| OR [95%-KI] | 0,239 [0,026; 2,181] | | 1,160 [0,381; 3,525] | | 0,206 [0,017; 2,449] |
| p-Wert | 0,211 | | > 0,9999 | | 0,211 |
| ARR [95%-KI] | -3,3 % [-8,0 %; 1,4 %] | | 0,5 % [-3,6 %; 4,6 %] | | -3,9 % [-10,1 %; 2,4 %] |
| p-Wert | 0,211 | | > 0,9999 | | 0,2265 |
| Enzephalopathie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 1 (1,1) | 0 | 20 (11,8) | 0 | |
| RR [95%-KI] | 2,968 [0,122; 71,909] | | 40,520 [2,471; 664,575] | | 0,073 [0,001; 5,089] |
| p-Wert | > 0,9999 | | < 0,0001 | | 0,2270 |
| OR [95%-KI] | 3,000 [0,121; 74,613] | | 45,904 [2,753; 765,516] | | 0,065 [0,001; 4,682] |
| p-Wert | > 0,9999 | | < 0,0001 | | 0,2107 |
| ARR [95%-KI] | 1,1 % [-1,0 %; 3,2 %] | | 11,8 % [6,9 %; 16,6 %] | | -10,7 % [-16,0 %; -5,4 %] |
| p-Wert | > 0,9999 | | < 0,0001 | | 0,0001 |
| Ermüdung | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 0 | 2 (2,2) | 11 (6,5) | 4 (2,4) | |
| RR [95%-KI] | 0,198 [0,010; 4,065] | | 2,718 [0,883; 8,365] | | 0,073 [0,003; 1,831] |
| p-Wert | 0,2459 | | 0,1104 | | 0,1113 |
| OR [95%-KI] | 0,194 [0,009; 4,087] | | 2,836 [0,885; 9,093] | | 0,068 [0,003; 1,786] |
| p-Wert | 0,2459 | | 0,1104 | | 0,1070 |
| ARR [95%-KI] | -2,2 % [-5,2 %; 0,8 %] | | 4,1 % [-0,3 %; 8,4 %] | | -6,3 % [-11,6 %; -1,0 %] |
| p-Wert | 0,2459 | | 0,1104 | | 0,0200 |
| Fibrile Neutropenie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 11 (12,0) | 21 (23,1) | 4 (2,4) | 46 (27,4) | |
| RR [95%-KI] | 0,518 [0,265; 1,012] | | 0,086 [0,032; 0,233] | | 6,029 [1,811; 20,073] |
| p-Wert | 0,0535 | | < 0,0001 | | 0,0034 |

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|-------------------------|---------------------------|---------|----------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| OR [95%-KI] | 0,453 [0,204; 1,004] | | 0,064 [0,022; 0,182] | | 7,083 [1,899; 26,421] |
| p-Wert | 0,0535 | | < 0,0001 | | 0,0036 |
| ARR [95%-KI] | -11,1 % [-22,0 %; -0,2 %] | | -25,0 % [-32,1 %; -17,9 %] | | 13,9 % [0,9 %; 26,9 %] |
| p-Wert | 0,0535 | | < 0,0001 | | 0,0363 |
| Hyponatriämie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 3 (3,3) | 2 (2,2) | 10 (5,9) | 4 (2,4) | |
| RR [95%-KI] | 1,484 [0,254; 8,672] | | 2,471 [0,790; 7,723] | | 0,601 [0,073; 4,912] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,1705 | | 0,6344 |
| OR [95%-KI] | 1,500 [0,245; 9,195] | | 2,563 [0,788; 8,338] | | 0,585 [0,067; 5,092] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,1705 | | 0,6275 |
| ARR [95%-KI] | 1,1 % [-3,7 %; 5,8 %] | | 3,5 % [-0,7 %; 7,7 %] | | -2,4 % [-8,8 %; 3,9 %] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,1705 | | 0,4503 |
| Hypophosphatämie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 3 (3,3) | 8 (8,8) | 31 (18,2) | 21 (12,5) | |
| RR [95%-KI] | 0,371 [0,102; 1,354] | | 1,459 [0,875; 2,432] | | 0,254 [0,063; 1,023] |
| p-Wert | 0,1327 | | 0,1749 | | 0,0539 |
| OR [95%-KI] | 0,350 [0,090; 1,363] | | 1,561 [0,856; 2,846] | | 0,224 [0,051; 0,991] |
| p-Wert | 0,1327 | | 0,1749 | | 0,0486 |
| ARR [95%-KI] | -5,5 % [-12,4 %; 1,3 %] | | 5,7 % [-1,9 %; 13,4 %] | | -11,3 % [-21,5 %; -1,0 %] |
| p-Wert | 0,1327 | | 0,1749 | | 0,0318 |
| Hypotonie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 3 (3,3) | 0 | 19 (11,2) | 5 (3) | |
| RR [95%-KI] | 6,925 [0,363; 132,19] | | 3,755 [1,435; 9,825] | | 1,844 [0,083; 41,017] |
| p-Wert | 0,2459 | | 0,0049 | | 0,699 |
| OR [95%-KI] | 7,156 [0,364; 140,54] | | 4,102 [1,494; 11,259] | | 1,745 [0,075; 40,472] |
| p-Wert | 0,2459 | | 0,0049 | | 0,7286 |
| ARR [95%-KI] | 3,3 % [-0,4 %; 6,9 %] | | 8,2 % [2,8 %; 13,6 %] | | -4,9 % [-11,4 %; 1,6 %] |
| p-Wert | 0,2459 | | 0,0049 | | 0,1362 |
| Hypokaliämie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 4 (4,4) | 4 (4,4) | 10 (5,9) | 11 (6,6) | |
| RR [95%-KI] | 0,989 [0,255; 3,836] | | 0,898 [0,392; 2,059] | | 1,101 [0,225; 5,393] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,8256 | | 0,9055 |

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|------------------------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| OR [95%-KI] | 0,989 [0,240; 4,079] | | 0,892 [0,368; 2,160] | | 1,108 [0,209; 5,890] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,8256 | | 0,904 |
| ARR [95%-KI] | 0,0 % [-6,0 %; 5,9 %] | | -0,7 % [-5,8 %; 4,5 %] | | 0,6 % [-7,2 %; 8,5 %] |
| p-Wert | > 0,9999 | | 0,8256 | | 0,8775 |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 24 (26,1) | 9 (9,9) | 29 (17,1) | 18 (10,7) | |
| RR [95%-KI] | 2,638 [1,298; 5,361] | | 1,592 [0,920; 2,754] | | 1,657 [0,676; 4,060] |
| p-Wert | 0,0065 | | 0,1156 | | 0,2696 |
| OR [95%-KI] | 3,216 [1,401; 7,380] | | 1,714 [0,912; 3,223] | | 1,876 [0,661; 5,327] |
| p-Wert | 0,0065 | | 0,1156 | | 0,2373 |
| ARR [95%-KI] | 16,2 % [5,3 %; 27,1 %] | | 6,3 % [-1,0 %; 13,7 %] | | 9,9 % [-3,3 %; 23,0 %] |
| p-Wert | 0,0065 | | 0,1156 | | 0,1409 |
| Neutropenie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 75 (81,5) | 47 (51,7) | 73 (42,9) | 28 (16,7) | |
| RR [95%-KI] | 1,578 [1,265; 1,969] | | 2,576 [1,762; 3,767] | | 0,613 [0,395; 0,951] |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,0289 |
| OR [95%-KI] | 4,130 [2,118; 8,055] | | 3,763 [2,267; 6,246] | | 1,098 [0,475; 2,539] |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,8277 |
| ARR [95%-KI] | 29,9 % [16,9 %; 42,8 %] | | 26,3 % [16,9 %; 35,6 %] | | 3,6 % [-12,4 %; 19,6 %] |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,659 |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 6 (6,5) | 0 | 49 (28,8) | 47 (28,0) | |
| RR [95%-KI] | 12,860 [0,735; 225,001] | | 1,030 [0,734; 1,446] | | 12,482 [0,699; 222,802] |
| p-Wert | 0,0287 | | 0,9043 | | 0,0860 |
| OR [95%-KI] | 13,751 [0,763; 247,785] | | 1,043 [0,650; 1,673] | | 13,190 [0,704; 246,993] |
| p-Wert | 0,0287 | | 0,9043 | | 0,0844 |
| ARR [95%-KI] | 6,5 % [1,5 %; 11,6 %] | | 0,8 % [-8,8 %; 10,5 %] | | 5,7 % [-5,2 %; 16,5 %] |
| p-Wert | 0,0287 | | 0,9043 | | 0,3057 |
| Thrombozytenzahl vermindert | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 7 (7,6) | 2 (2,2) | 12 (7,1) | 60 (35,7) | |
| RR [95%-KI] | 3,462 [0,739; 16,222] | | 0,198 [0,110; 0,354] | | 17,516 [3,362; 91,255] |
| p-Wert | 0,1688 | | < 0,0001 | | 0,0007 |

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|--|-------------------------|-----------|----------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| OR [95%-KI] | 3,665 [0,740; 18,139] | | 0,137 [0,070; 0,266] | | 26,807 [4,740; 151,605] |
| p-Wert | 0,1688 | | < 0,0001 | | 0,0002 |
| ARR [95%-KI] | 5,4 % [-0,8 %; 11,6 %] | | -28,7 % [-36,9 %; -20,5 %] | | 34,1 % [23,8 %; 44,4 %] |
| p-Wert | 0,1688 | | < 0,0001 | | < 0,0001 |
| Thrombozytopenie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 46 (50,0) | 62 (68,1) | 14 (8,2) | 37 (22,0) | |
| RR [95%-KI] | 0,734 [0,573; 0,940] | | 0,374 [0,210; 0,666] | | 1,963 [1,047; 3,677] |
| p-Wert | 0,0161 | | 0,0004 | | 0,0353 |
| OR [95%-KI] | 0,468 [0,256; 0,853] | | 0,318 [0,165; 0,613] | | 1,472 [0,604; 3,588] |
| p-Wert | 0,0161 | | 0,0004 | | 0,3949 |
| ARR [95%-KI] | -18,1 [-32,1 %; -4,1 %] | | -13,8 % [-21,3 %; -6,3 %] | | -4,3 % [-20,2 %; 11,5 %] |
| p-Wert | 0,0161 | | 0,0004 | | 0,5921 |
| Leukozytenzahl erniedrigt | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 3 (3,3) | 0 | 43 (25,3) | 31 (18,5) | |
| RR [95%-KI] | 6,925 [0,363; 132,190] | | 1,371 [0,910; 2,065] | | 5,052 [0,257; 99,209] |
| p-Wert | 0,2459 | | 0,1483 | | 0,2863 |
| OR [95%-KI] | 7,156 [0,364; 140,540] | | 1,496 [0,889; 2,520] | | 4,783 [0,233; 98,277] |
| p-Wert | 0,2459 | | 0,1483 | | 0,3102 |
| ARR [95%-KI] | 3,3 % [-0,4 %; 6,9 %] | | 6,8 % [-1,9 %; 15,6 %] | | -3,6 % [-13,1 %; 5,9 %] |
| p-Wert | 0,2459 | | 0,1483 | | 0,4601 |
| n = Anzahl der Patient:innen mit einem UE; n (%) = Anteil der Patient:innen mit UE; N = Anzahl der Patient:innen gesamt | | | | | |
| Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht verfügbar (not available); RR: relatives Risiko, OR: Odds Ratio; SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | | | | |

Auch bei den schweren UE nach SOC und PT zeigt sich für Liso-Cel eine ein gut handhabbares Sicherheitsprofil. Im indirekten Vergleich der Studie TRANSFORM und ZUMA-7 zeigt Liso-Cel Vorteile im Hinblick auf Neutropenien und Nachteile hinsichtlich einer fibrilen Neutropenie, einer verminderten Thrombozytenzahl und einer Thrombozytopenie.

UESI

Tabelle 4-111: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – UESI aus RCT für indirekte Vergleiche

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|--|-------------------------------|-----------|----------------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| Jegliche UESI | | | | | |
| Neurologische Toxizität | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 59 (64,1) | 57 (62,6) | 102 (60,0) | 33 (19,6) | |
| RR [95%-KI] | 1,024 [0,821; 1,276] 0,8787 | | 3,055 [2,197; 4,247] | | 0,335 [0,225; 0,498] |
| p-Wert | | | < 0,0001 | | < 0,0001 |
| OR [95%-KI] | 1,066 [0,584; 1,946] 0,8787 | | 6,136 [3,763; 10,005] | | 0,174 [0,080; 0,377] |
| p-Wert | | | < 0,0001 | | < 0,0001 |
| ARR [95%-KI] | 1,5 % [-12,5%; 15,5%] | | 40,4 % [30,9 %; 49,9 %] | | -38,9 % |
| p-Wert | 0,8787 | | < 0,0001 | | [-55,8%; -22,0 %] < 0,0001 |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 45 (48,9) | 0 | 157 (92,35) | 0 | |
| RR [95%-KI] | 90,022 [5,629; 1439,574] | | 311,316 [19,546; 4958,507] | | 0,289 [0,006; 14,538] |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,5347 |
| OR [95%-KI] | 175,295 [10,565; 2908,576] | | 3931,667 [231,783; 66691,707] | | 0,045 [0,001; 2,406] |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | 0,1264 |
| ARR [95%-KI] | 48,9 % [38,7 %; 59,1 %] | | 92,4 % [88,4 %; 96,3 %] | | -43,4 % |
| p-Wert | < 0,0001 | | < 0,0001 | | [-54,4 %; -32,5 %] < 0,0001 |
| Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | | | | | |
| Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierungen in den Studien TRANSFORM und ZUMA-7 wurde der indirekte Vergleich nicht für dieses UESI berechnet (siehe die Beschreibung unter der Tabelle). | | | | | |
| Hypogammaglobulinämie | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 10 (10,9) | 3 (3,3) | 19 (11,2) | 1 (0,6) | |
| RR [95%-KI] | 3,297 [0,938; 11,592] | | 18,776 [2,542; 138,677] | | 0,176 [0,017; 1,863] |
| p-Wert | 0,0809 | | < 0,0001 | | 0,1489 |
| OR [95%-KI] | 3,577 [0,951; 13,456] | | 21,013 [2,779; 158,863] | | 0,170 [0,015; 1,911] |
| p-Wert | 0,0809 | | < 0,0001 | | 0,1513 |
| ARR [95%-KI] | 7,6% [0,2 %; 14,9%] | | 10,6 % [5,7%; 15,5 %] | | -3,0 % [-11,8 %; 5,8 %] |
| p-Wert | 0,0809 | | < 0,0001 | | 0,5035 |

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|--|-----------------------------------|-----------|------------------------------------|-----------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) | | | | | |
| Neurologische Toxizität | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 12 (13) | 8 (8,8) | 36 (21,2) | 1 (0,6) | |
| RR [95%-KI] p-Wert | 1,484 [0,636; 3,459] 0,4782 | | 35,576 [4,934; 256,521] < 0,001 | | 0,042 [0,005; 0,358] 0,0038 |
| OR [95%-KI] p-Wert | 1,556 [0,604; 4,007] 0,4782 | | 44,866 [6,072; 331,501] < 0,001 | | 0,035 [0,004; 0,317] 0,0029 |
| ARR [95%-KI] p-Wert | 4,3 % [-4,8 %; 13,3 %] 0,4782 | | 20,6 % [14,3 %; 26,8 %] < 0,001 | | -16,3 % [-27,3 %; -5,4 %] 0,0035 |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 1 (1,1) | 0 | 11 (6,5) | 0 | |
| RR [95%-KI] p-Wert | 2,968 [0,122; 71,909] > 0,9999 | | 22,731 [1,350; 382,665] 0,0008 | | 0,131 [0,002; 9,229] 0,3487 |
| OR [95%-KI] p-Wert | 3,000 [0,121; 74,613] > 0,9999 | | 24,298 [1,420; 415,747] 0,0008 | | 0,123 [0,002; 8,997] 0,3391 |
| ARR [95%-KI] p-Wert | 1,1 % [-1,0 %; 3,2 %] > 0,9999 | | 6,5 % [2,8 %; 10,2 %] 0,0008 | | -5,4 % [-9,6 %; -1,1 %] 0,0133 |
| Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | | | | | |
| Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierungen in den Studien TRANSFORM und ZUMA-7 wurde der indirekte Vergleich nicht für dieses UESI berechnet (siehe die Beschreibung unter der Tabelle). | | | | | |
| Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 14 (15,2) | 19 (20,9) | 24 (14,1) | 19 (11,3) | |
| RR [95%-KI] p-Wert | 0,729 [0,390; 1,364] 0,3424 | | 1,248 [0,711; 2,192] 0,5145 | | 0,584 [0,251; 1,356] 0,2105 |
| OR [95%-KI] p-Wert | 0,680 [0,318; 1,456] 0,3424 | | 1,289 [0,677; 2,454] 0,5145 | | 0,528 [0,195; 1,430] 0,2087 |
| ARR [95%-KI] p-Wert | -5,7 % [-16,8 %; 5,5 %] 0,3424 | | 2,8 % [-4,3 %; 9,9%] 0,5145 | | -8,5 % [-21,7%; 4,7%] 0,2081 |
| Schwerwiegende UESI | | | | | |
| Neurologische Toxizität | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 5 (5,4) | 5 (5,5) | 34 (20,0) | 1 (0,6) | |
| RR [95%-KI] | 0,989 [0,296; 3,301] | | 33,600 [4,653; 242,655] | | 0,029 [0,003; 0,298] 0,0028 |

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 | | Indirekter Vergleich |
|---|-------------------------|-----|--------------------------|-----|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| p-Wert | > 0,9999 | | < 0,0001 | | |
| OR [95%-KI] | 0,989 [0,276; 3,537] | | 41,750 [5,642; 308,932] | | 0,024 [0,002; 0,254] |
| p-Wert | > 0,9999 | | < 0,0001 | | 0,0020 |
| ARR [95%-KI] | -0,1 % [-6,6%; 6,5 %] | | 19,4 % [13,3 %; 25,5 %] | | -19,5 % |
| p-Wert | > 0,9999 | | < 0,0001 | | [-28,5 %; -10,5 %] |
| | | | | | < 0,0001 |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | | | | | |
| N | 92 | 91 | 170 | 168 | |
| n (%) | 12 (13,0) | 0 | 29 (17,1) | 0 | |
| RR [95%-KI] | 24,731 [1,486; 411,593] | | 58,310 [3,592; 946,599] | | 0,424 [0,008; 22,232] |
| p-Wert | 0,0003 | | < 0,0001 | | 0,6711 |
| OR [95%-KI] | 28,416 [1,656; 487,593] | | 70,258 [4,255; 1160,136] | | 0,404 [0,007; 21,927] |
| p-Wert | 0,0003 | | < 0,0001 | | 0,6568 |
| ARR [95%-KI] | 13,0 % [6,2 %; 19,9 %] | | 17,1 % [11,4 %; 22,7 %] | | -4,0 % [-12,9 %; 4,9 %] |
| p-Wert | 0,0003 | | < 0,0001 | | 0,3769 |
| n = Anzahl der Patient:innen mit einem UE; n (%) = Anteil der Patient:innen mit UE; N = Anzahl der Patient:innen gesamt | | | | | |
| Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NA: nicht verfügbar (not available); RR: relatives Risiko, OR: Odds Ratio; SoC: Therapiestandard (Standard of Care); UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse | | | | | |

Im indirekten Vergleich der Studien TRANSFORM und ZUMA-7 hinsichtlich der schweren (CTCAE Grad ≥ 3) und schwerwiegenden UESI zeigt Liso-Cel einen klaren Vorteil gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel.

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierungen in den Studien TRANSFORM und ZUMA-7 wurde der indirekte Vergleich nicht für das UESI Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) berechnet. In der Studie TRANSFORM ist eine Länger anhaltende Zytopenie definiert als ein UE mit CTCAE Grad ≥ 3 aus der Untersuchung von Hämoglobin, Neutrophilen oder Thrombozyten in einem Zentrallabor, die 35 Tage nach der Liso-Cel-Infusion bzw. 35 Tage nach Beginn des letzten Chemotherapiezyklus, einschließlich HDCT, im Kontrollarm auftraten (siehe Abschnitt 11.1.4.2. des SAP der TRANSFORM für weitere Details [55]). In der Studie ZUMA-7 ist die Zytopenie ausschließlich nach MedDRA-Terms zur Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie definiert (siehe Abschnitt 5.2. des Protokolls der ZUMA-7 für weitere Details [71]). Dies kann z. B. auch erklären, warum sich die Raten der schweren Länger anhaltenden Zytopenien im Kontrollarm der Studien TRANSFORM und ZUMA-7 erheblich unterscheiden (3,3 % in TRANSFORM vs. 75,0 % in ZUMA-7, siehe Tabelle 4-70 und Tabelle 21 im EPAR zu Axicabtagen-Ciloleucel [56]).

In dem Biologics License Applications (BLA) Clinical Review and Evaluation der FDA zu Axicabtagen-Ciloleucel ist eine weitere Analyse der länger anhaltenden Zytopenie zu finden

[57]. Diese Auswertung basiert auf einem Labordatensatz und umfasst Zytopenien mit CTCAE Grad ≥ 3 , die am Tag 30 nach der Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion oder später auftraten. Diese Definition zur länger anhaltenden Zytopenie kommt der Definition der Studie TRANSFORM sehr nahe. Insgesamt wurde die länger anhaltende Zytopenie bei 56 Patient:innen (33 %) beobachtet. Da derart ausgewertete Daten für den Kontrollarm der Studie ZUMA-7 nicht berichtet sind, kann dazu kein indirekter Vergleich, bzw. keine anchored MAIC-Analyse berechnet werden. Durch die ähnlichen Raten an schweren anhaltenden Zytopenien zeigt sich in einer nicht adjustierten Analyse zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel kein statistisch signifikanter Unterschied für eine der beiden CAR-T-Zelltherapien (OR = 1,54 [95%-KI: 0,91; 2,59], $p = 0,106$) [9].

Liso-Cel zeigt Vorteile hinsichtlich der Neurologischen Toxizität. Die Neurologische Toxizität hat eine erhebliche klinische Relevanz bei der Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien. Liso-Cel weist gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel weniger Neurologische Toxizität jeglichen Schweregrades auf (RR = 0,335 [95%-KI: 0,225; 0,498], $p < 0,0001$). Dieser Vorteil erstreckt sich dabei auch auf die schwere (RR = 0,042 [95%-KI: 0,005; 0,358], $p = 0,0038$) und schwerwiegende Neurologische Toxizität (RR = 0,029 [95%-KI: 0,003; 0,298], $p = 0,0028$). Liso-Cel ist somit deutlich besser verträglich als Axicabtagen-Ciloleucel in Hinblick auf die schwere und schwerwiegende Neurologische Toxizität sowie die Neurologische Toxizität jeglichen Schweregrades.

Ebenfalls hervorzuheben ist das CAR-T-Zell-spezifische UESI Zytokin-Freisetzungssyndrom. Hier liegen im indirekten Vergleich nach Bucher keine signifikanten Vorteile für Liso-Cel vor. Aufgrund des fehlenden Auftretens von Ereignissen in den jeweiligen Kontrollarmen der Studien TRANSFORM und ZUMA-7 ist ein Vergleich über diesen Brückenkomparator nicht sachgerecht. Wird die unanchored MAIC-Analyse betrachtet [9], fällt ein deutlicher Vorteil für Liso-Cel auf. Dieser Vorteil in der Verträglichkeit betrifft sowohl das Zytokin-Freisetzungssyndrom jeglichen Schweregrades (OR = 0,09 [95%-KI: 0,04; 0,18], $p < 0,0001$) als auch das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3) (OR = 0,09 [95%-KI: 0,01; 0,75], $p = 0,0257$).

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. Subgruppenanalysen werden aufgrund unklarer Aussagekraft nicht berechnet.

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).

Studie TRANSFORM

- Publikation [78-81]
- Studienbericht [72, 84]
- Studienprotokoll und SAP [55, 82]
- Studienregistereinträge [75-77]

Studie ZUMA-7

- Publikationen [56, 58-70]
- Studienregistereinträge [71, 85, 86]

MAIC-Analyse

- MAIC-Report [9]

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 4-112: 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 | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | | | |

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 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheitsbezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--------------------------------------|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

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

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

Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | |
| | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-116: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|--|----------------------------|-------------------|--|--|---|
| PILOT (TRANSCEND-NHL-006) | ja | ja | abgeschlossen | 07/2018 – 12/2022 <u>1. Datenschnitt:</u> 28.05.2021 (Interimsanalyse) <u>2. Datenschnitt:</u> 24.09.2021 | <u>Interventionsarm:</u> LDC (Fludarabin + Cyclophosphamid) und einmalige Infusion von Liso-Cel; optional: nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin Bridging-Therapie während der Herstellung der CAR-T-Zellen |
| TRANSCEND WORLD (JCAR017-BCM-001) | ja | ja | laufend | 06/2018 – voraussichtlich 12/2023 <u>1. Datenschnitt^a:</u> 24.09.2021 (Interimanalyse) <u>2. Datenschnitt^a:</u> 02.03.2022 | <u>Interventionsarm:</u> LDC (Fludarabin + Cyclophosphamid) und einmalige Infusion von Liso-Cel; optional: nach Ermessen des Prüfarztes/ der Prüfarztin Bridging-Therapie während der Herstellung der CAR-T-Zellen |
| <p>a: Die Datenschnitte gelten für die relevante Kohorte der Studie TRANSCEND WORLD. Abkürzungen: CAR: chimärer Antigenrezeptor; DHAP: Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin; GDP: Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin; ICE: Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; R: Rituximab</p> | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Stand der Informationen ist der 14.03.2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-117: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| / | Nicht zutreffend. |

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.

Nicht zutreffend. Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt, da die Studien PILOT und TRANSCEND WORLD als weitere Untersuchungen im vorliegenden Dossier nur ergänzend dargestellt werden.

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 4-13) 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.

Nicht zutreffend. Die Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt, da die Studien PILOT und TRANSCEND WORLD als weitere Untersuchungen im vorliegenden Dossier nur ergänzend dargestellt werden.

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 4-13) 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.

Nicht zutreffend. Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde nicht durchgeführt, da die Studien PILOT und TRANSCEND WORLD als weitere Untersuchungen im vorliegenden Dossier nur ergänzend dargestellt werden.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Studien 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 4-118: Studienpool – Studien 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]) |
| PILOT | ja | ja | nein | ja [88] | ja [89, 90] | ja [91] |
| TRANSCEND WORLD | ja | ja | nein | ja [92] | ja [93-95] | nein ^e |

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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: Es existiert lediglich eine Publikation, die sich ausschließlich auf die hier nicht relevante Kohorte 3 bezieht.

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 4-119: Charakterisierung der weiteren 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 Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|-------------------------------|--|--|--|---|--|--|
| PILOT | Einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie | Erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL NOS (de novo oder tFL), HGBCL mit MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie und FL3B gemäß WHO 2016 Klassifikation nach einer vorausgegangenen Therapie (inkl. einem Anthrazyklin und Rituximab [oder einem anderen anti-CD20 Wirkstoff]) ^a | Leukapherese-Set: n = 74 (im nachfolgenden ITT-Population genannt) Liso-Cel behandelte Population: n = 61 | <u>Studiendauer:</u> ca. 52 Monate <u>Nachbeobachtung:</u> Bis 2 Jahre nach der Behandlung <u>1. Datenschnitt:</u> 28.05.2021 <u>2. Datenschnitt:</u> 24.09.2021 | USA 07/2018 – 12/2022 | <u>Primärer Endpunkt:</u> • ORR <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Gesamtüberleben • Ereignisfreies Überleben • Progressionsfreies Überleben • DOR • CRR • Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) • Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) • Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS) • Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) |
| TRANS-CEND WORLD ^d | Einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie | Erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL NOS (de novo oder | Leukapherese-Set: n = 32 (im nachfolgenden | <u>Studiendauer:</u> ca. 5 Jahre (laufend) <u>Nachbeobachtung:</u> | Europa (Belgien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, | <u>Primärer Endpunkt:</u> • ORR <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Gesamtüberleben |

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 Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------|--|--|--|---|---|--|
| | | tFL), HGBCL mit MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie (DHL/THL) und FL3B gemäß WHO 2016 Klassifikation nach einer vorausgegangenen Therapie (inkl. einem Anthrazyklin und Rituximab [oder einem anderen anti-CD20 Wirkstoff]) ^b | ITT-Population genannt) Liso-Cel behandelte Population: n = 27 | Bis 2 Jahre nach der Behandlung <u>1. Datenschnitt^c:</u> 24.09.2021 <u>2. Datenschnitt^c:</u> 02.03.2022 | Niederlande, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich) 06/2018 – laufend | <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisfreies Überleben • Progressionsfreies Überleben • DOR • CRR • Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) • Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) • Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS) • Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) |

a: Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind dem Studienprotokoll der Studie PILOT zu entnehmen [96].

b: Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind dem Studienprotokoll der Studie TRANSCEND WORLD zu entnehmen [97].

c: Die Datenschnitte gelten für die relevante Kohorte der Studie TRANSCEND WORLD.

d: In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ausschließlich die Kohorte 2 dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf Kohorte 2.

Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; CRR: Rate des kompletten Ansprechens (complete response rate); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma „Additional concerns“ Subskala; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B); HDCT: Hochdosischemotherapie; HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; ORR: Gesamtansprechen (overall response rate); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NOS: nicht anderweitig spezifiziert (not otherwise specified); SUE:

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---|---|--|--|--|--|--|
| | <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | | <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | | |
| schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TEAE: treatment-emergent adverse event; tFL: transformiertes follikuläres Lymphom; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) | | | | | | |

Tabelle 4-120: Charakterisierung der Interventionen der weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Liso-Cel | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|---|--|---|
| PILOT | <u>Liso-Cel:</u> Einmalige Infusion mit Liso-Cel mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen an Tag 29 | Als LDC wird Fludarabin i.v. (30 mg/m ² /Tag für 3 Tage) und Cyclophosphamid i.v. (300 mg/m ² /Tag für 3 Tage) eingesetzt (Abschluss der LDC 2 – 7 Tage vor Liso-Cel-Infusion). Im Zeitraum von 30 bis 60 Minuten vor der Verabreichung von Liso-Cel sollten die Patient:innen eine Prämedikation mit Paracetamol p.o. (650 mg) und Diphenhydraminhydrochlorid p.o. oder i.v. (25 – 50 mg) erhalten. Während der Herstellung der CAR-T-Zellen konnten die Patient:innen nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüffärztin eine Bridging-Therapie (niedrig dosierte Chemotherapie oder Bestrahlung) zur Krankheitskontrolle erhalten. |
| TRANSCEND WORLD | <u>Liso-Cel:</u> Einmalige Infusion mit Liso-Cel mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen an Tag 29 | Als LDC wird Fludarabin i.v. (30 mg/m ² /Tag für 3 Tage) und Cyclophosphamid i.v. (300 mg/m ² /Tag für 3 Tage) eingesetzt (Start: 5 bis 10 Tage vor der Infusion mit Liso-Cel; Abschluss: mindestens 2 Tage vor der Infusion mit Liso-Cel). Im Zeitraum von 30 bis 60 Minuten vor der Verabreichung von Liso-Cel sollten die Patient:innen eine Prämedikation mit Paracetamol p.o. (650 mg) und Diphenhydraminhydrochlorid p.o. oder i.v. (25 – 50 mg) erhalten. Während der Herstellung der CAR-T-Zellen konnten die Patient:innen nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüffärztin eine Bridging-Therapie (niedrig dosierte Chemotherapie oder Bestrahlung) zur Krankheitskontrolle erhalten. |
| Abkürzungen: CAR: chimärer Antigenrezeptor; i.v.: intravenös; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; p.o.: peroral | | |

Tabelle 4-121: Charakterisierung der Studienpopulationen der weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie (Liso-Cel) | PILOT (Leukapheresierte Patient:innen/ITT- Population) N = 74 | TRANSCEND WORLD (Leukapheresierte Patient:innen/ITT- Population) N = 32 |
|--|--|--|
| Alter [Jahre] | | |
| Mittelwert | 72,8 | 73,3 |
| Median | 73,5 | 74,0 |
| Min; Max | 53; 84 | 49; 81 |
| Standardabweichung | 6,57 | 5,50 |
| Altersgruppe [n (%)] | | |
| < 65 Jahre | 8 (10,8) | 1 (3,1) |
| ≥ 65 Jahre bis < 70 Jahre | 7 (9,5) | 3 (9,4) |
| ≥ 70 Jahre bis < 75 Jahre | 27 (36,5) | 13 (40,6) |
| ≥ 75 Jahre | 32 (43,2) | 15 (46,9) |
| Geschlecht [n (%)] | | |
| Weiblich | 29 (39,2) | 13 (40,6) |
| Männlich | 45 (60,8) | 19 (59,4) |
| Ethnie [n (%)] | | |
| Hispanisch oder lateinamerikanisch | 1 (1,4) | 1 (3,1) |
| Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch | 64 (86,5) | 22 (68,8) |
| Konsolidierte Abstammung [n (%)] | | |
| Asiatisch | 2 (2,7) | 3 (9,4) |
| Schwarz oder Afroamerikanisch | 2 (2,7) | 0 |
| Weiß | 64 (86,5) | 19 (59,4) |
| Größe [cm] | | |
| Mittelwert | 169,73 | 167,46 |
| Median | 170,70 | 166,50 |
| Min; Max | 151,6; 185,4 | 146,0; 187,0 |
| Standardabweichung | 9,058 | 10,693 |
| Gewicht [kg] | | |
| Mittelwert | 73,704 | 68,46 |
| Median | 73,940 | 64,15 |
| Min; Max | 43,86; 116,40 | 46,0; 113,5 |
| Standardabweichung | 15,5820 | 16,959 |
| BMI [kg/m²] | | |

| Studie (Liso-Cel) | PILOT (Leukapheresierte Patient:innen/ITT- Population) N = 74 | TRANSCEND WORLD (Leukapheresierte Patient:innen/ITT- Population) N = 32 |
|--|--|--|
| Mittelwert | 25,56 | 24,36 |
| Median | 25,37 | 23,10 |
| Min; Max | 17,1; 41,5 | 18,0; 42,9 |
| Standardabweichung | 4,896 | 5,543 |
| ECOG-PS beim Screening [n (%)] | | |
| 0 | 22 (29,7) | 9 (28,1) |
| 1 | 32 (43,2) | 12 (37,5) |
| 2 | 20 (27,0) | 11 (34,4) |
| EKG [n (%)] | | |
| Normal | 28 (37,8) | 20 (62,5) |
| Abnormal (klinisch nicht signifikant) | 46 (62,2) | 11 (34,4) |
| Abnormal (klinisch signifikant) | 0 | 1 (3,1) |
| MMSE | | |
| Mittelwert | - | 28,0 |
| Median | - | 29,0 |
| Min; Max | - | 17; 30 |
| Standardabweichung | - | 2,94 |
| MMSE-Bewusstseinslevel | | |
| Aufmerksam/ansprechbar | - | 27 (84,4) |
| Müde | - | 0 |
| Benommen | - | 0 |
| Komatös/nicht ansprechbar | - | 0 |
| LVEF [%] | | |
| < 45 %, n (%) | 2 (2,7) | - |
| ≥ 45 – < 50 %, n (%) | 1 (1,4) | - |
| ≥ 50 %, n (%) | 71 (95,9) | - |
| Kreatinin Clearance beim Screening [ml/min] | | |
| < 50 ml/min | 5 (7,6) | - |
| ≥ 50 – < 60 ml/min | 11 (16,7) | - |
| ≥ 60 ml/min | 50 (75,8) | - |
| NHL-Typ [n (%)] | | |
| DLBCL NOS | 41 (55,4) | 21 (65,6) |
| FL3B | 1 (1,4) | 1 (3,1) |

| Studie (Liso-Cel) | PILOT (Leukapheresierte Patient:innen/ITT- Population) N = 74 | TRANSCEND WORLD (Leukapheresierte Patient:innen/ITT- Population) N = 32 |
|---|--|--|
| HGBCL mit DLBCL-Histologie | 22 (29,7) | 10 (31,3) |
| tFL | 10 (13,5) | 1 (3,1) |
| DLBCL-Subtyp basierend auf dem Zellursprung [n (%)] | | |
| GCB | 33 (44,6) | 13 (40,6) |
| ABC/Non-GCB | 20 (27,0) | 13 (40,6) |
| NHL-Typ basierend auf der Chromosomentranslokation [n (%)] | | |
| DHL oder THL | 25 (33,8) | 10 (31,3) |
| Non-DHL oder THL | 44 (59,5) | 12 (37,5) |
| SPD vor der LDC [n (%)] | | |
| ≥ 50 cm ² | 15 (20,5) | 7 (21,9) |
| < 50 cm ² | 58 (79,5) | 24 (75,0) |
| Laktatdehydrogenase [n (%)] | | |
| < 500 U/l | 57 (77,0) | 21 (65,6) |
| ≥ 500 U/l | 17 (23,0) | 6 (18,8) |
| AAIPI beim Screening | | |
| 0 | 10 (13,5) | 2 (6,3) |
| 1 | 26 (35,1) | 11 (34,4) |
| 2 | 25 (33,8) | 10 (31,3) |
| 3 | 12 (16,2) | 9 (28,1) |
| Status des vorherigen Ansprechens [n (%)] | | |
| Refraktär | 40 (54,1) | 15 (46,9) |
| Rezidiert | 34 (45,9) | 17 (53,1) |
| Rezidiert ≤ 12 Monaten | 16 (21,6) | 9 (28,1) |
| Rezidiert > 12 Monaten | 18 (24,3) | 8 (25,0) |
| Knochenmarkbefall zur Baseline (vor der Infusion mit Liso-Cel) [n (%)] | | |
| Ja | 8 (10,8) | 8 (25,0) |
| Nein | 65 (87,8) | 24 (75,0) |
| Aktive Beteiligung des ZNS zum Zeitpunkt der Infusion mit Liso-Cel [n (%)] | | |
| Ja | 0 | 1 (3,1) |
| Nein | 60 (81,1) | 26 (96,9) |
| Ann-Arbor-Stadium [n (%)] | | |
| I | 5 (6,8) | 2 (6,3) |
| II | 16 (21,6) | 6 (18,8) |

| Studie (Liso-Cel) | PILOT (Leukapheresierte Patient:innen/ITT- Population) N = 74 | TRANSCEND WORLD (Leukapheresierte Patient:innen/ITT- Population) N = 32 |
|--|---|---|
| III | 17 (23,0) | 2 (6,3) |
| IV | 35 (47,3) | 22 (68,8) |
| Bestes Ansprechen auf vorheriges systemisches Regime [n (%)] | | |
| CR | 34 (45,9) | 17 (53,1) |
| PR | 17 (23,0) | 10 (31,3) |
| SD | 7 (9,5) | 1 (3,1) |
| PD | 16 (21,6) | 3 (9,4) |
| Population = ITT Abkürzungen: ABC: activated B cell; CR: Komplettes Ansprechen (complete response); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; FEV1: Erzwungenes Ausatemvolumen in einer Sekunde (Forced expiratory volume in one second); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B); GCB: germinal center B cell; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ITT: intention-to-treat; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MALT: Mukosa-assoziiertes lymphatisches gewebe; MMSE: Minimal mental state examination; n(%): Prozentualer Anteil der Patient:innen; N: Anzahl der Patient:innen; NOS: not otherwise specified; (s)AAPI: (secondary) age adjusted international prognostic index; SoC: Therapiestandard (Standard of Care); tFL: transformiertes follikuläres Lymphom; THRBCL: T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom (T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma); (ti) NHL: (transformiertes [transformed] indolentes) Non-Hodgkin-Lymphom (NHL); ZNS: Zentrales Nervensystem | | |

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.

PILOT

Die Studie PILOT ist eine offene, multizentrische, Phase-II-Studie.

Studienziel

Das Ziel der Studie PILOT war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liso-Cel im Hinblick auf das Gesamtansprechen in Patient:innen mit einem rezidivierten oder refraktären DLBCL, HGBCL mit DLBCL-Histologie oder FL3B (siehe auch Abschnitt zur Patientenpopulation).

Intervention

Vor der Infusion mit Liso-Cel wurde eine LDC bestehend aus Fludarabin i.v. (30 mg/m²/Tag) und Cyclophosphamid i.v. (300 mg/m²/Tag) für 3 Tage verabreicht. Die letzte Dosis der LDC musste zwei bis sieben Tage vor der Liso-Cel-Infusion abgeschlossen sein. Liso-Cel wurde als einmalige Infusion mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (CD4+- und CD8+- T-Zellen) verabreicht (siehe auch Tabelle 4-120). Als Prämedikation sollte Paracetamol (650 mg) und 25 bis 50 mg Diphenhydraminchlorid etwa 30 bis 60 Minuten vor der CAR-T-Zellinfusion gegeben werden. Patient:innen konnten eine Bridging-Chemotherapie (niedrig dosierte Chemotherapie oder Bestrahlung) zur Krankheitskontrolle während der Herstellung von Liso-Cel erhalten (siehe Tabelle 4-120).

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation der Studie PILOT umfasste erwachsene Patient:innen mit einem rezidivierten oder refraktären DLBCL NOS (de novo oder tFL), HGBCL mit MYC und BCL2- und/oder BCL6 Rearrangement mit DLBCL-Histologie oder FL3B gemäß WHO 2016 Klassifikation nach einer vorausgegangenen Therapie, die ein Anthrazyklin und einen CD20-Antikörper beinhaltet. Die Patient:innen innerhalb der Studie PILOT stellen eine Risikopopulation dar, der aufgrund hohen Alters und bestehender Komorbiditäten limitierte Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen (siehe auch Tabelle 4-121).

Studiendesign

Die Studie PILOT war unterteilt in eine Screeningphase (1 – 2 Wochen vor der Leukapherese), eine Behandlungsphase (vom Tag der LDC bis Tag 29 nach der Infusion von Liso-Cel) und eine Nachbehandlungsphase (Tag 30 nach Liso-Cel-Infusion bis Monat 24). Alle Patient:innen, welche Liso-Cel erhielten, werden aufgefordert, nach Beendigung der Studie PILOT, an einer separaten Langzeit-Nachbeobachtungsstudie teilzunehmen (für bis zu 15 Jahren nach Liso-Cel-Behandlung). Die gesamte Studiendauer für Patient:innen, die die PILOT abschließen, beträgt ungefähr 24 Monate (siehe Abbildung 4-148).

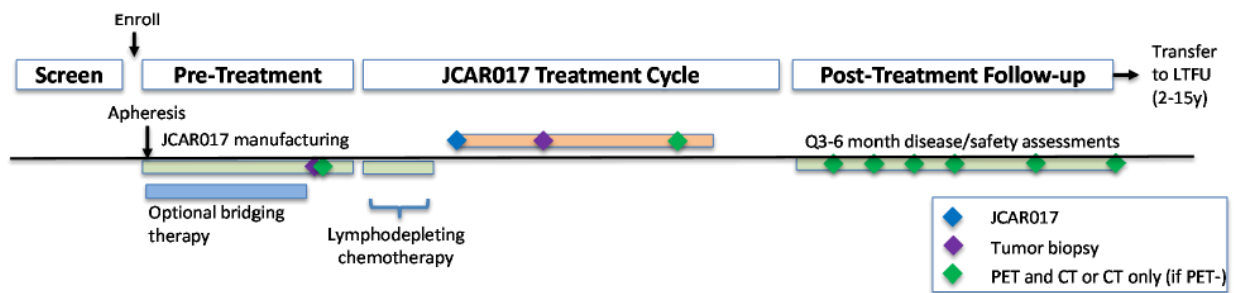


Abbildung 4-148: Übersicht des Studiendesigns der Studie PILOT

Quelle: Studienprotokoll Studie PILOT (017006) Amendment 6 vom 16.08.2021 [88]; Abkürzungen: CT: Computertomographie; JCAR017: Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel; LTFU: Langzeit-Nachbeobachtungsstudie; PET: Positronen-Emissionstomographie; y: Jahre (years)

Screening-Phase

Die Screening-Phase beginnt mit Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Während der Screening-Phase (1 – 2 Wochen vor der Leukapherese) wurden Patient:innen auf Eignung zur Studienteilnahme geprüft. Geeignete Patient:innen wurden nach Einschluss in die Studie einer Leukapherese unterzogen. Patient:innen konnten optional eine Bridging-Chemotherapie erhalten.

Behandlungsphase

Die Behandlungsphase begann ab dem Zeitpunkt der Verabreichung der LDC, die 2-7 Tage vor der Liso-Cel Infusion abgeschlossen sein musste und endete mit Tag 29 nach der Liso-Cel-Infusion.

Nachbehandlungsphase

Nach erfolgter Liso-Cel-Infusion wurden alle Patient:innen, die Liso-Cel erhalten hatten, in der Nachbehandlungsphase (Follow-Up) für 24 Monate zu den Visiten nach Monat 6, 9, 12, 18, und 24 oder zum Studienende auf Krankheitsstatus, Lebensqualität und Überleben nachbeobachtet.

Langzeit-Nachbeobachtungsstudie

Nach Austritt aus der Studie PILOT (z. B. durch Abbruch der Studie durch den Patient:innen oder nach Abschluss der Nachbehandlungsphase) wurden alle mit Liso-Cel behandelten Patient:innen aufgefordert, an der separaten Langzeit-Nachbeobachtungsstudie GC-LTFU-001 teilzunehmen. In der Studie GC-LTFU-001 werden weitere Informationen, wie mögliche Langzeitnebenwirkungen und der Krankheitsstatus, die Lebensqualität, Überlebensstatus und nachfolgende Antikrebstherapien erfasst. Entsprechend den behördlichen Richtlinien wurden die Patient:innen in der Studie GC-LTFU-001 ab dem Zeitpunkt der letzten Infusion mit Liso-Cel bis zu 15 Jahren monitort [83].

Datenschnitte

Auf die Darstellung von Datenschnitten außer dem primären Datenschnitt, der bei der EMA supportiv zur Zulassung eingereicht wurde, vom 24.09.2021 wird verzichtet, da keine

zusätzlichen Informationen hieraus für die vorliegende Nutzenbewertung gewonnen werden können.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie PILOT auf den deutschen Versorgungskontext

Die Patient:innen der Studie PILOT wurden in 43 Studienzentren innerhalb der Vereinigten Staaten behandelt. Es wurde in allen Studienzentren die gute Laborpraxis eingehalten, sodass eine Vergleichbarkeit gegeben ist. Es ist demnach davon auszugehen, dass die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

TRANSCEND WORLD

Die Studie TRANSCEND WORLD ist eine offene, multizentrische, Phase-II-Studie.

Studienziel

Das primäre Ziel der Studie TRANSCEND WORLD war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liso-Cel in erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL NOS (de novo oder tFL), HGBCL mit MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie (DHL/THL), und FL3B nach einer vorherigen Therapie, die einen anti-CD20-Antikörper und ein Anthracyclin beinhaltet.

Die Studie war in mehrere Kohorten mit Patient:innen mit unterschiedlichen Charakteristika aufgeteilt (siehe Abbildung 4-149). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ausschließlich die für das AWG von Liso-Cel relevante Kohorte 2 dargestellt.

Intervention

Fünf bis zehn Tage vor der Infusion mit Liso-Cel wurde eine LDC bestehend aus Fludarabin i.v. (30 mg/m²/Tag) und Cyclophosphamid i.v. (300 mg/m²/Tag) für 3 Tage verabreicht. Die LDC sollte mindestens zwei Tage vor der Liso-Cel-Infusion abgeschlossen sein. Liso-Cel wurde als einmalige Infusion in einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (CD4+- und CD8+- T-Zellen) verabreicht (siehe auch Tabelle 4-120). Eine Prämedikation für Liso-Cel sollte Paracetamol (650 mg) und 25 bis 50 mg Diphenhydraminchlorid etwa 30 bis 60 Minuten vor der CAR-T-Zellinfusion beinhalten. Patient:innen konnten eine Bridging-Chemotherapie (niedrig dosierte Chemotherapie oder Bestrahlung) zur Krankheitskontrolle während der Herstellung von Liso-Cel erhalten (siehe Tabelle 4-120).

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation der Kohorte 2 der Studie TRANSCEND WORLD umfasste erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL NOS (de novo oder tFL), HGBCL mit MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie und FL3B nach einer vorherigen Therapie. Die Patient:innen innerhalb der Kohorte 2 der Studie TRANSCEND WORLD stellen eine Hochrisikopopulation dar, der aufgrund sehr hohen Alters und bestehender Komorbiditäten limitierte Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen (siehe auch Tabelle 4-121).

Studiendesign

Die Studie TRANSCEND WORLD war unterteilt in eine Screeningphase, eine Behandlungsphase (vom Tag der LDC bis Tag 28) und eine Nachbehandlungsphase (Monat 2 bis Monat 24 bzw. Studienende) (siehe Abbildung 4-149). Alle Patient:innen, welche Liso-Cel erhielten, werden aufgefordert, nach Austritt aus der Studie TRANSCEND WORLD an einer separaten Langzeit-Nachbeobachtungsstudie teilzunehmen (bis zu 15 Jahre nach Liso-Cel Infusion).

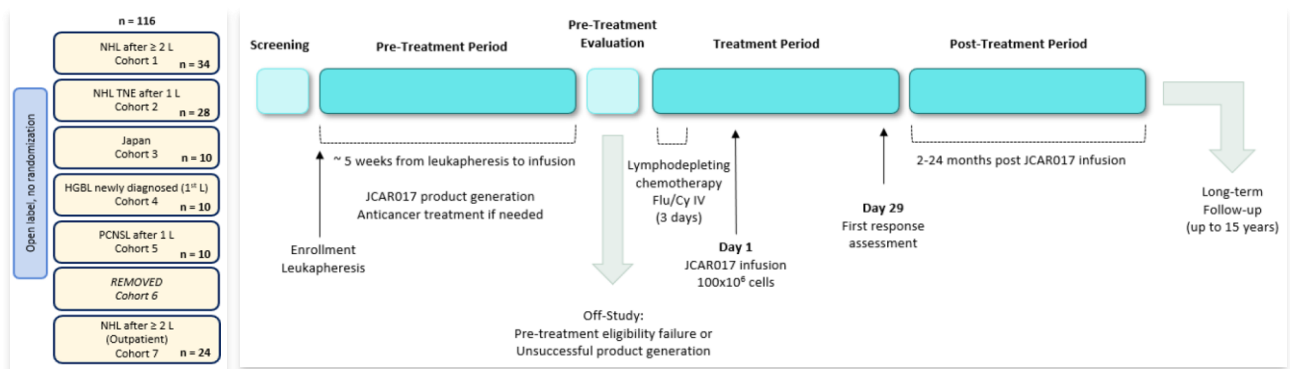


Abbildung 4-149: Übersicht des Studiendesigns der Studie TRANSCEND WORLD

Quelle: Studienprotokoll TRANSCEND WORLD (JCAR017-BCM-001) Amendment 3 vom 21.11.2019 (angepasst) [97]; Abkürzungen: Cy: Cyclophosphamid; Flu: Fludarabin; IV: intravenös; JCAR017: Wirkstoffname Lisocabtagen maraleucel; LTFU: Langzeit-Nachbeobachtungsstudie; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; TNE: Nicht-hochdosisfähig (transplant non eligible)

Screening-Phase

Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurden Patient:innen während der Screening-Phase auf Eignung zur Studienteilnahme geprüft, was Assessments einschloss. Geeignete Patient:innen wurden einer Leukapherese unterzogen.

Behandlungsphase

Die Behandlungsphase begann ab dem Zeitpunkt der Verabreichung der LDC, gefolgt von der Liso-Cel Infusion 2 – 7 Tage nach Beendigung der LDC und endete etwa an Tag 28 nach der Liso-Cel-Infusion. An Tag 28 wird das Ansprechen erhoben.

Nachbehandlungsphase

In der Nachbehandlungsphase (Follow-Up) wurden alle Patient:innen, die Liso-Cel erhalten hatten, für 24 Monate zu den Visiten nach Monat 2, 3, 6, 9, 12, 18, und 24 nach Liso-Cel Infusion oder zum Studienende auf Krankheitsstatus, Lebensqualität und Überleben nachbeobachtet.

Langzeit-Nachbeobachtungsstudie

Nach Austritt aus der Studie TRANSCEND WORLD (z. B. durch Abbruch der Studie durch den Patient:innen oder nach Abschluss der Nachbehandlungsphase) wurden alle mit Liso-Cel

behandelten Patient:innen aufgefordert, an der separaten Langzeit-Nachbeobachtungsstudie GC-LTFU-001 teilzunehmen. In der Studie GC-LTFU-001 werden weitere Informationen, wie Krankheitsstatus, Lebensqualität und Überlebensstatus erfasst. Entsprechend den behördlichen Richtlinien werden die Patient:innen in der Studie GC-LTFU-001 ab dem Zeitpunkt der letzten Infusion mit Liso-Cel bis zu 15 Jahren monitort [83].

Datenschnitte

Auf die Darstellung von Datenschnitten außer dem primären Datenschnitt vom 02.03.2022, der im Laufe des Zulassungsverfahrens nachgereicht wurde, wird verzichtet, da keine zusätzlichen Informationen hieraus für die vorliegende Nutzenbewertung gewonnen werden können.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie *TRANSCEND WORLD* auf den deutschen Versorgungskontext

Die Patient:innen der Studie *TRANSCEND WORLD* (Kohorte 2) wurden in Studienzentren in Europa (einschließlich Deutschland) behandelt. Es wurde in allen Studienzentren die gute Laborpraxis eingehalten, sodass eine Vergleichbarkeit gegeben ist. Es ist demnach davon auszugehen, dass die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-122: Verzerrungspotenzial auf Studienebene der weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie *PILOT*

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|--------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| PILOT | - | - | nein | nein | ja | ja | hoch |

Tabelle 4-123: Verzerrungspotenzial auf Studienebene der weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie *TRANSCEND WORLD*

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-----------------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| TRANSCEND WORLD | - | - | nein | nein | ja | ja | hoch |

Die Studien sind einarmige, offene, nicht-vergleichende Studien. Die Erhebung von präspezifizierten Endpunkten sowie die Darstellung der Ergebnisse erfolgte wie vorab definiert. Es wurden keine außergewöhnlichen, das Verzerrungspotenzial der Studien maßgeblich beeinflussenden Unregelmäßigkeiten berichtet. Es liegen weder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung noch sonstige Aspekte vor, die die Ergebnissicherheit der Studien infrage stellen würden. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD aufgrund des einarmigen Studiendesigns aber als hoch einzustufen.

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 4-124: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen – Studien PILOT und TRANSCEND WORLD

| Endpunkte | Studien | |
|--|---------|-----------------|
| | PILOT | TRANSCEND WORLD |
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | Ja | Ja |
| Morbidität | | |
| Ereignisfreies Überleben | Ja | Ja |
| Progressionsfreies Überleben | Ja | Ja |
| Ansprechen (ORR, DOR) | Ja | Ja |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) | Ja | Ja |
| Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 | Ja | Ja |
| Lebensqualität | | |
| Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 | Ja | Ja |
| Lebensqualität (FACT-LymS) | Ja | Ja |
| Verträglichkeit | | |
| UE ¹ | Ja | Ja |

| Endpunkte | Studien | |
|---|---------|-----------------|
| | PILOT | TRANSCEND WORLD |
| ¹ Dargestellt als jegliche UE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE – Gesamtraten und häufige UE nach SOC und PT sowie UESI Abkürzungen: CRR: Rate des kompletten Ansprechens (complete response rate); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 dimension visual analogue scale; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma subscale; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse | | |

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität

4.3.2.3.3.1.1.1 Gesamtüberleben – 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 4-125: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|--------------------------------------|---|
| PILOT, TRANSCEND WORLD | Das Gesamtüberleben wurde operationalisiert als die Zeitspanne von der Infusion mit Liso-Cel bis zum Tod der Patient:innen, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der ITT-Population. Daten der Patient:innen werden ab dem letzten Zeitpunkt, an dem sie am Leben waren, zensiert. |
| Abkürzungen: ITT: intention-to-treat | |

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.

Bei der PILOT und TRANSCEND WORLD handelt es sich um nicht-randomisierte, einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials wird aufgrund des Studiendesigns nicht durchgeführt.

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 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | PILOT | TRANSCEND WORLD |
|--|----------------|------------------------|
| Gesamtüberleben | | |
| N | 74 | 32 |
| Ereignis, n (%)^a | 26 (35,1) | 16 (50,0) |
| Mediane Überlebenszeit in Monaten [95-%-KI] | NR [14,65; NR] | 11,37 [4,96; NE] |
| Datenschnitt: 24.09.2021 (PILOT) und 02.03.2022 (TRANSCEND WORLD); ITT-Population Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NR: Nicht erreicht/berichtet (not reached, not reported), NE: Nicht schätzbar/evaluierbar (not estimable, not evaluable) | | |

In der Studie PILOT verstarben insgesamt 26 Patient:innen, die mediane Überlebenszeit kann aufgrund der niedrigen Anzahl an Todesfällen nicht geschätzt werden. In der Studie TRANSCEND WORLD verstarben insgesamt 16 Patient:innen, die mediane Überlebenszeit kann nur mit großer Unsicherheit geschätzt werden und liegt bei 11,37 Monaten.

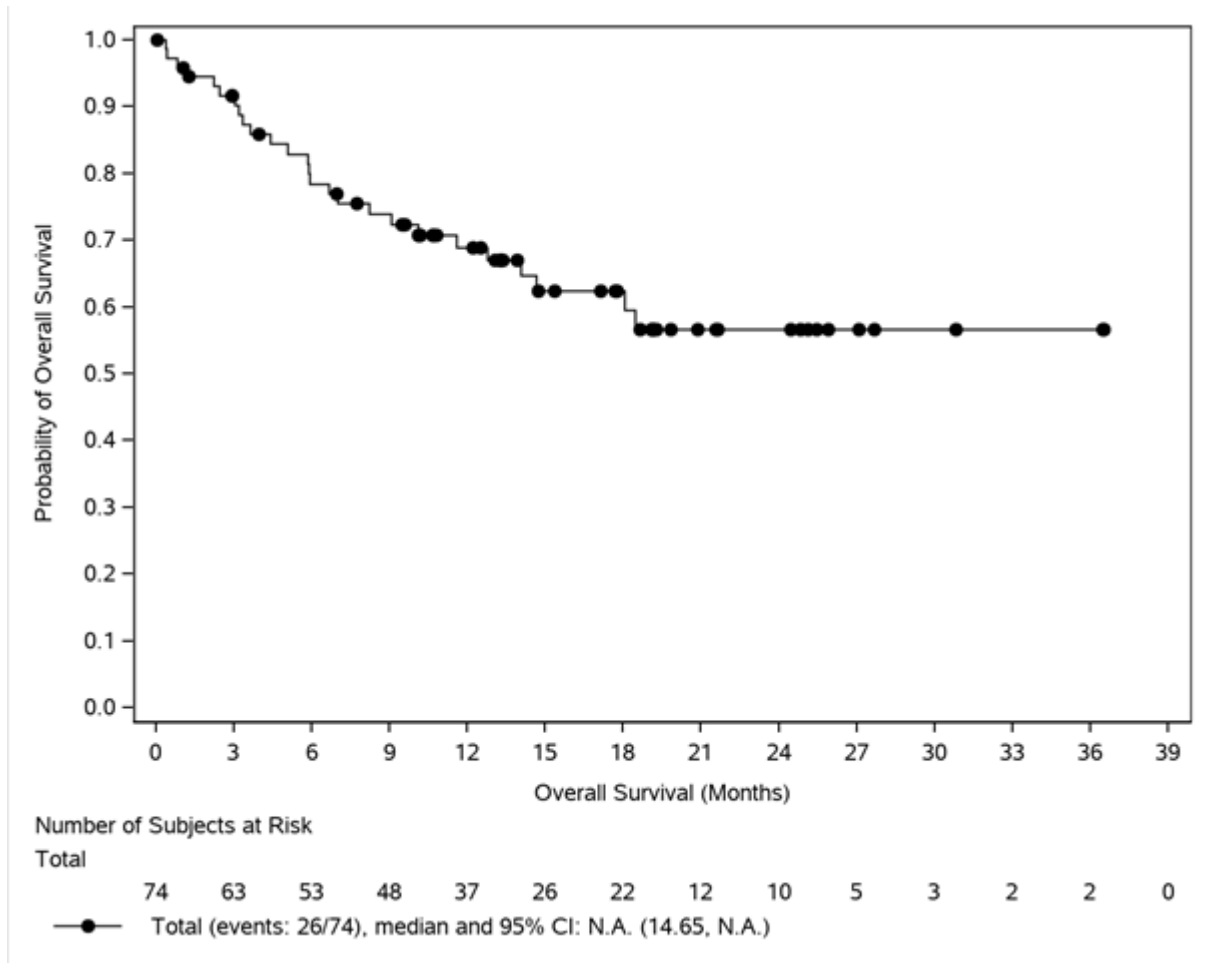


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus der Studie PILOT (ITT-Population).

Datenschnitt: 24.09.2021; Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat

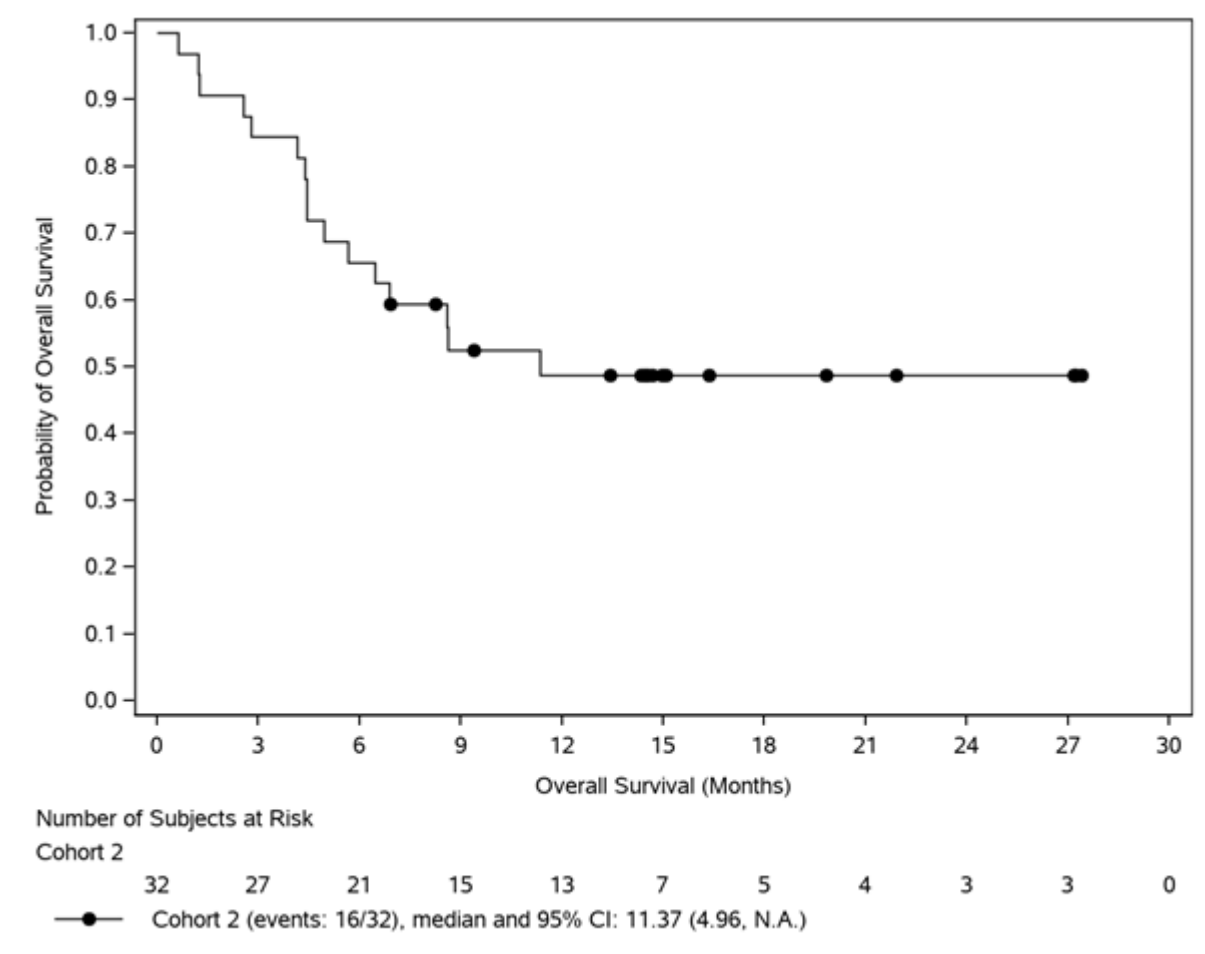


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus der Studie TRANSCEND WORLD (ITT-Population).

Datenschnitt: 02.03.2022; Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1) sind die Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.2 Morbidität

4.3.2.3.3.1.2.1 Ereignisfreies 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 4-127: Operationalisierung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| PILOT, TRANSCEND WORLD | <p>Der Endpunkt EFS beschreibt in den Studien die Zeit von der Infusion mit Liso-Cel bis zum Eintreten eines der folgenden patientenrelevanten Ereignisse (je nachdem, was zuerst eintritt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod jeglicher Ursache • PD • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder Wiederbehandlung mit Liso-Cel <p>Dabei werden die in Tabelle 4-11 aufgeführten Zensierungsregeln angewendet. Die primäre Beurteilung des Ansprechens basierte auf der zentralen Beurteilung durch das IRC. Die Analyse erfolgt basierend auf der ITT-Population.</p> |
| Abkürzungen: EFS: ereignisfreies Überleben; IRC: Independent Review Committee; PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel | |

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.

Bei der PILOT und TRANSCEND WORLD handelt es sich um nicht-randomisierte, einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials wird aufgrund des Studiendesigns nicht durchgeführt.

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 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt EFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | PILOT | TRANSCEND WORLD |
|---|--------------------|-------------------|
| Ereignisfreies Überleben | | |
| N | 74 | 32 |
| Ereignis, n (%)^a | 43 (58,1) | 23 (71,9) |
| PD, n (%) | 33 (44,6) | 15 (46,9) |
| Tod, n (%) | 7 (9,5) | 5 (15,6) |
| Start einer NAT, n (%) | 3 (4,1) | 3 (9,4) |
| Zensierungen, n (%) | 31 (41,9) | 9 (28,1) |
| Keine PD, Tod oder Start einer NAT dokumentiert, n (%) | k. A. | 9 (28,1) |
| Studie abgebrochen, n (%) | 8 (10,8) | k. A. |
| Studie abgeschlossen, n (%) | 3 (4,1) | k. A. |
| Noch in der Studie, n (%) | 20 (27,0) | k. A. |
| Mediane Zeit bis zu einem EFS-Ereignis [95%-KI] | 8,15 [4,37; 13,34] | 4,67 [3,35; 7,23] |
| Datenschnitt: 24.09.2021 (PILOT) und 02.03.2022 (TRANSCEND WORLD); ITT-Population a: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis Abkürzungen: 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; EFS: ereignisfreies Überleben (Event-free-survival); ITT: Intention-to-treat; k. A.: keine Angabe; NAT: neue antineoplastische Therapie; PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease) | | |

Es traten in der Studie PILOT 43 Ereignisse (58,1 %) auf. In der Studie TRANSCEND WORLD lag die Anzahl der Ereignisse bei 23 (71,9 %). Es wurden in der Studie PILOT 31 Patient:innen (41,9 %) zensiert in der Studie TRANSCEND WORLD dagegen 23 Patient:innen (71,9 %). Dies resultierte in einer medianen Zeit bis zu einem Ereignis von 8,15 Monaten (PILOT) bzw. 4,67 Monate (TRANSCEND WORLD).

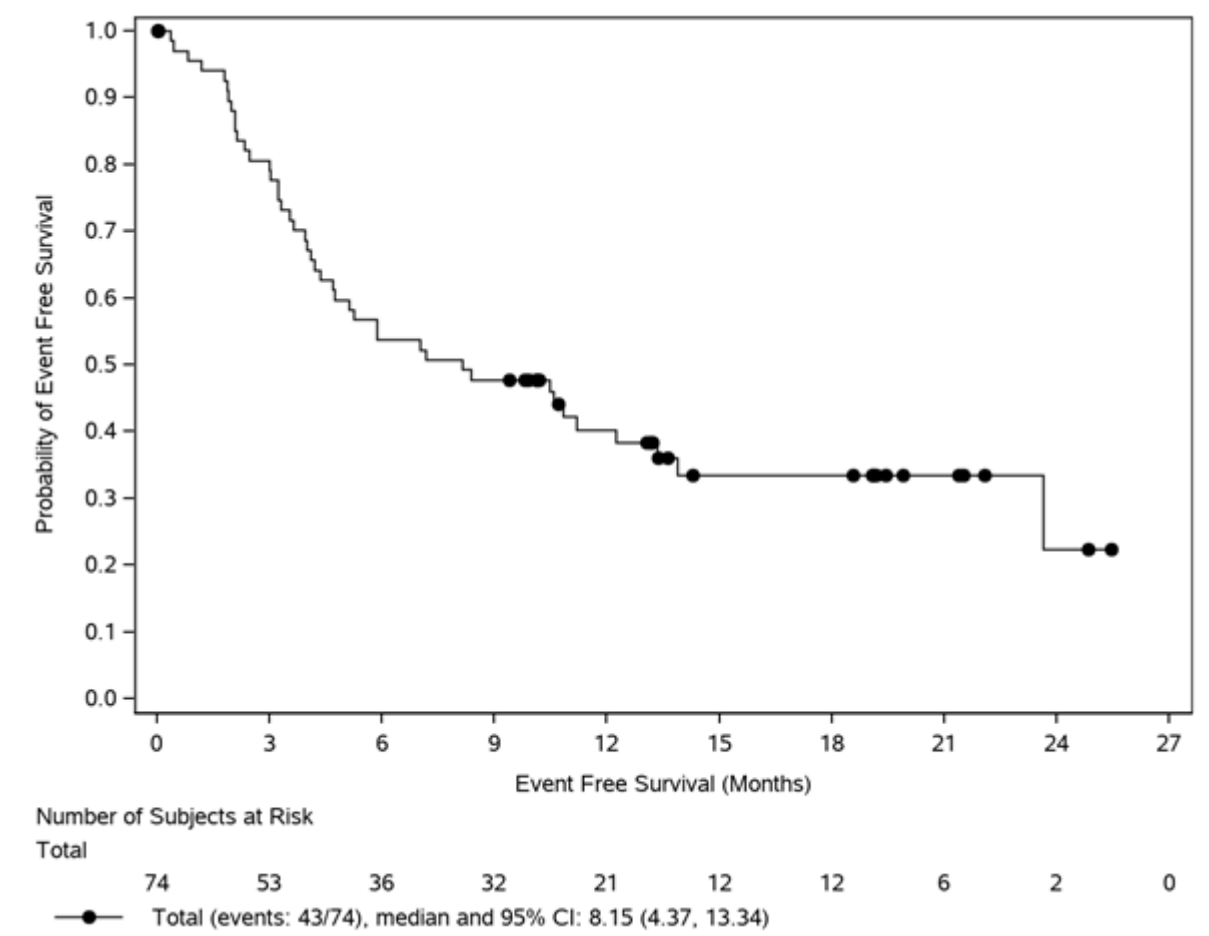


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für das EFS in der Studie PILOT (ITT-Population)
 Datenschnitt: 24.09.2021; Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat

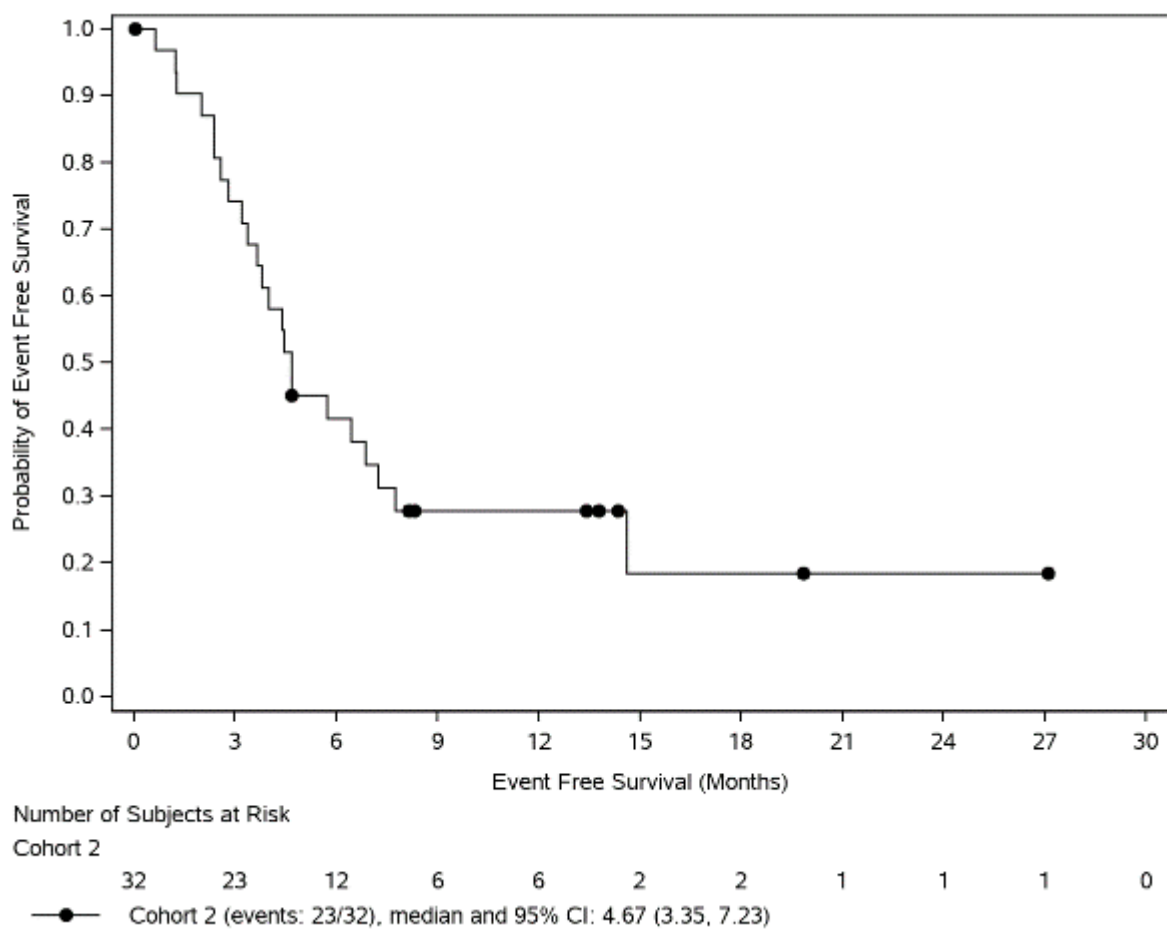


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für das EFS in der Studie TRANSCEND WORLD (ITT-Population)

Datenschnitt: 02.03.2022; Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1) sind die Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.2.2 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 4-129: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| PILOT, TRANSCEND WORLD | Das PFS wurde operationalisiert als die Zeit von der Infusion mit Liso-Cel bis zur PD oder zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Analyse des PFS folgt dabei der gleichen Methodik wie bereits für die Auswertung des Endpunkts EFS (siehe Tabelle 4-127) beschrieben. Die Auswertung des PFS basiert auf der ITT-Population. Dabei werden ebenfalls die Einzelereignisse PD und Tod dargestellt. |
| Abkürzungen: PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); ITT: Intention-to-treat; Ereignisfreies Überleben (Event-free Survival); PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease) | |

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.

Bei der PILOT und TRANSCEND WORLD handelt es sich um nicht-randomisierte, einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials wird aufgrund des Studiendesigns nicht durchgeführt.

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 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | PILOT | TRANSCEND WORLD | |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | EMA-Zensierungsregeln | EMA-Zensierungsregeln | FDA-Zensierungsregeln |
| Progressionsfreies Überleben | | | |
| N | 74 | 32 | 32 |
| Ereignis, n (%)^a | 42 (56,8) | 24 (75,0) | 23 (71,9) |
| PD, n (%) | 33 (44,6) | 19 (59,4) | 18 (56,3) |
| Tod, n (%) | 9 (12,2) | 5 (15,6) | 5 (15,6) |
| Zensierungen, n (%) | 32 (43,2) | 8 (25,0) | 9 (28,1) |
| Start einer NAT vor Eintreten des Tods oder einer PD, n (%) | k. A. | 0 | 1 (3,1) |
| Keine PD oder Tod dokumentiert, n (%) | k. A. | 8 (25,0) | 8 (25,0) |
| Studie abgebrochen, n (%) | 8 (10,8) | k. A. | k. A. |
| Studie abgeschlossen, n (%) | 4 (5,4) | k. A. | k. A. |
| Noch in der Studie, n (%) | 20 (27,0) | k. A. | k. A. |
| Mediane Zeit bis zum PFS-Ereignis in Monaten [95%-KI] | 8,38 [4,37; 13,34] | 4,40 [3,55; 6,87] | 4,40 [3,55; 7,23] |
| Datenschnitt: 24.09.2021 (PILOT) und 02.03.2022 (TRANSCEND WORLD); ITT-Population a: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis Abkürzungen: 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); FDA: US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration); ITT: Intention-to-treat; k. A.: keine Angabe; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival) | | | |

In der Studie PILOT erlitten 42 Patient:innen (56,8 %) eine Progression der Erkrankung oder verstarben. In der Studie TRANSCEND WORLD lag die Anzahl der Patient:innen mit einer Progression oder Tod bei 24 (75,0 %) nach EMA-Kriterien bzw. 23 (71,9 %) nach FDA-Kriterien. Es wurden in der Studie PILOT 32 Patient:innen (43,2 %) zensiert. In der Studie TRANSCEND WORLD wurden dagegen 8 Patient:innen (25,0 %) nach EMA-Kriterien bzw. 9 Patient:innen (28,1 %) nach FDA-Kriterien zensiert. Dies resultierte in einer medianen Zeit bis zu einem PFS-Ereignis von 8,38 Monaten (PILOT) bzw. 4,40 Monate (TRANSCEND WORLD).

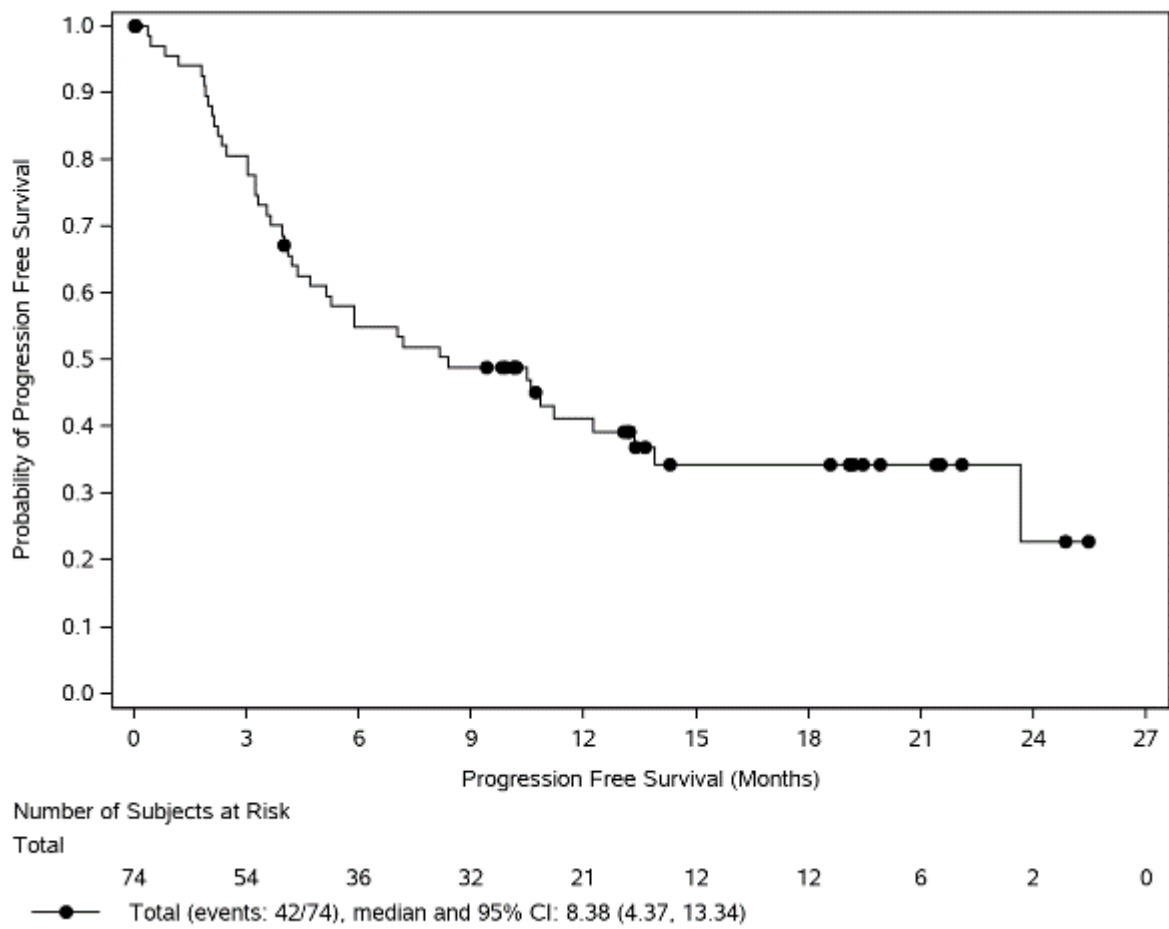


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für das Progressionsfreie Überleben in der Studie PILOT (ITT-Population)

Datenschnitt: 24.09.2021; Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat

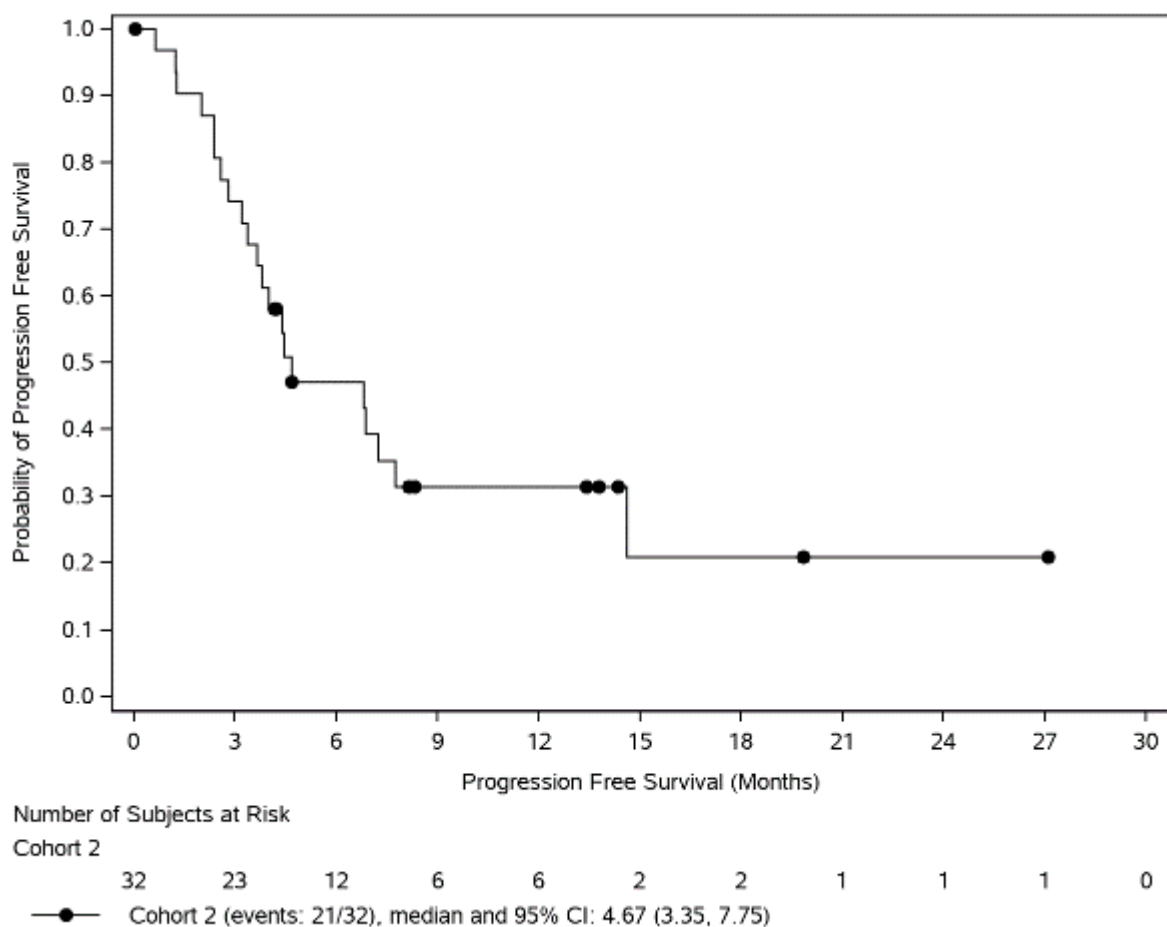


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS in der Studie TRANSCEND WORLD (ITT-Population)

Datenschnitt: 02.03.2022; Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns noch aus den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1) sind die Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.2.3 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 4-131: Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung ORR |
|--|--|
| PILOT, TRANSCEND WORLD | Die ORR wurde definiert als der Anteil der Patient:innen, die im Zeitraum ab der Infusion mit Liso-Cel bis zur PD, zum Studienende oder dem Start einer neuen antineoplastischen Therapie oder der Wiederbehandlung mit Liso-Cel als BOR entweder einem PR oder CR auf die Behandlung erzielten. Die primäre Beurteilung des Ansprechens basierte dabei auf der zentralen Beurteilung durch das IRC. Es werden zusammenfassend die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit einem PR oder CR dargestellt. |
| | Operationalisierung DOR (ergänzend dargestellt) |
| PILOT, TRANSCEND WORLD | Die DOR wurde operationalisiert als die Dauer vom ersten Ansprechen (CR oder PR) bis zur PD oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Analyse basiert auf Patient:innen mit einem CR oder PR als BOR. Der Endpunkt wird zusätzlich differenziert nach den Einzelkomponenten PD und Tod dargestellt. |
| Abkürzungen: BOR: bestes Gesamtansprechen (best overall response); CR: komplettes Ansprechen (complete response); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); IRC: Independent Review Committee; ORR: Gesamtansprechen (overall response rate); PR: partielles Ansprechen (partial response); PET: Positronen-Emissions-Tomografie; CT: Computertomographie | |

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.

Bei der PILOT und TRANSCEND WORLD handelt es sich um nicht-randomisierte, einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials wird aufgrund des Studiendesigns nicht durchgeführt.

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.

Gesamtansprechen (ORR)

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechen (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | PILOT | TRANSCEND WORLD |
|---|--------------|------------------------|
| N | 74 | 32 |
| ORR | | |
| CR+PR, n (%) | 50 (67,6) | 17 (53,1) |
| CR, n (%) | 34 (45,9) | 13 (40,6) |
| PR, n (%) | 16 (21,6) | 4 (12,5) |
| Datenschnitt: 24.09.2021 (PILOT) und 02.03.2022 (TRANSCEND WORLD); ITT-Population n = Patient:innen mit einem Gesamtansprechen; n (%) = Anteil der Patient:innen mit einem Gesamtansprechen; N: Anzahl der Patient:innen gesamt Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (complete response); ITT: Intention-to-treat; ORR: Gesamtansprechen (overall response rate); PR: partielles Ansprechen (partial response) | | |

In der Studie PILOT zeigten 50 Patient:innen (67,6 %) ein Ansprechen. Davon wiesen 34 Patient:innen (67,6 %) ein komplettes Ansprechen (CR) und 16 Patient:innen (21,6 %) ein partielles Ansprechen (PR) auf. In der Studie TRANSCEND WORLD sprachen 17 Patient:innen (53,1 %) auf die Behandlung mit Liso-Cel an. Davon zeigten 13 Patient:innen (40,6 %) ein CR und 4 Patient:innen (12,5 %) ein PR.

Ergänzend: Dauer des Ansprechens (DOR)

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD für die DOR

| | PILOT | TRANSCEND WORLD | |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|
| | EMA-Zensierungsregel | EMA-Zensierungsregel | FDA-Zensierungsregel |
| N | 74 | 32 | 32 |
| Patient:innen mit CR oder PR | 50 | 17 | 17 |
| Ereignis, n (%) | 25 (50,0) | 8 (47,1) | 7 (41,2) |
| PD, n (%) | 23 (46,0) | 8 (47,1) | 7 (41,2) |
| Tod, n (%) | 2 (4,0) | 0 | 0 |
| Zensierungen, n (%) | 25 (50,0) | 9 (52,9) | 10 (58,8) |
| Keine PD oder Tod dokumentiert, n (%) | k. A. | 9 (52,9) | 9 (52,9) |
| Start einer NAT, n (%) | k. A. | - | 1 (5,9) |
| Studie abgebrochen, n (%) | 1 (2,0) | k. A. | k. A. |
| Studie abgeschlossen, n (%) | 4 (8,0) | k. A. | k. A. |
| Noch in der Studie, n (%) | 20 (40,0) | k. A. | k. A. |
| Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95-%-KI] | 12,09 [5,82; NR] | 12,12 [2,23; NE] | 12,12 [2,10; NE] |
| Datenschnitt: 24.09.2021 (PILOT) und 02.03.2022 (TRANSCEND WORLD); Patient:innen der ITT-Population, die ein Ansprechen gezeigt haben Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); FDA: US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration); ITT: Intention-to-treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; NR: Nicht erreicht/berichtet (not reached, not reported), NE: Nicht schätzbar/evaluierbar (not estimable, not evaluable) | | | |

Die Dauer des ersten Ansprechens liegt in der Studie PILOT bei 12,09 Monaten und in der Studie TRANSCEND WORLD bei 12,12 Monaten. Damit zeigen sich ähnliche Ergebnisse zur Studie TRANSFORM.

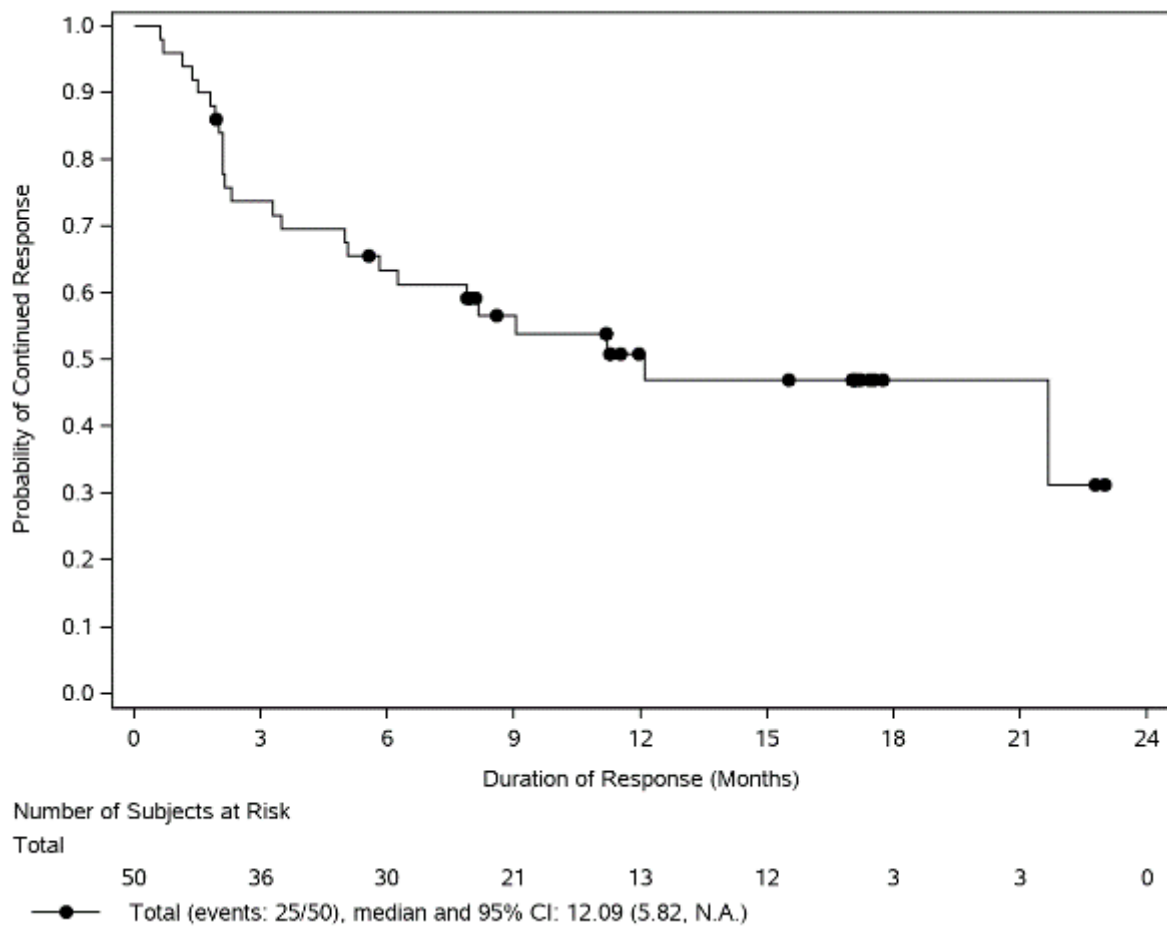


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für die DOR in der Studie PILOT (Patient:innen der ITT-Population, die ein Ansprechen gezeigt haben)

Datenschnitt: 24.09.2021; Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat

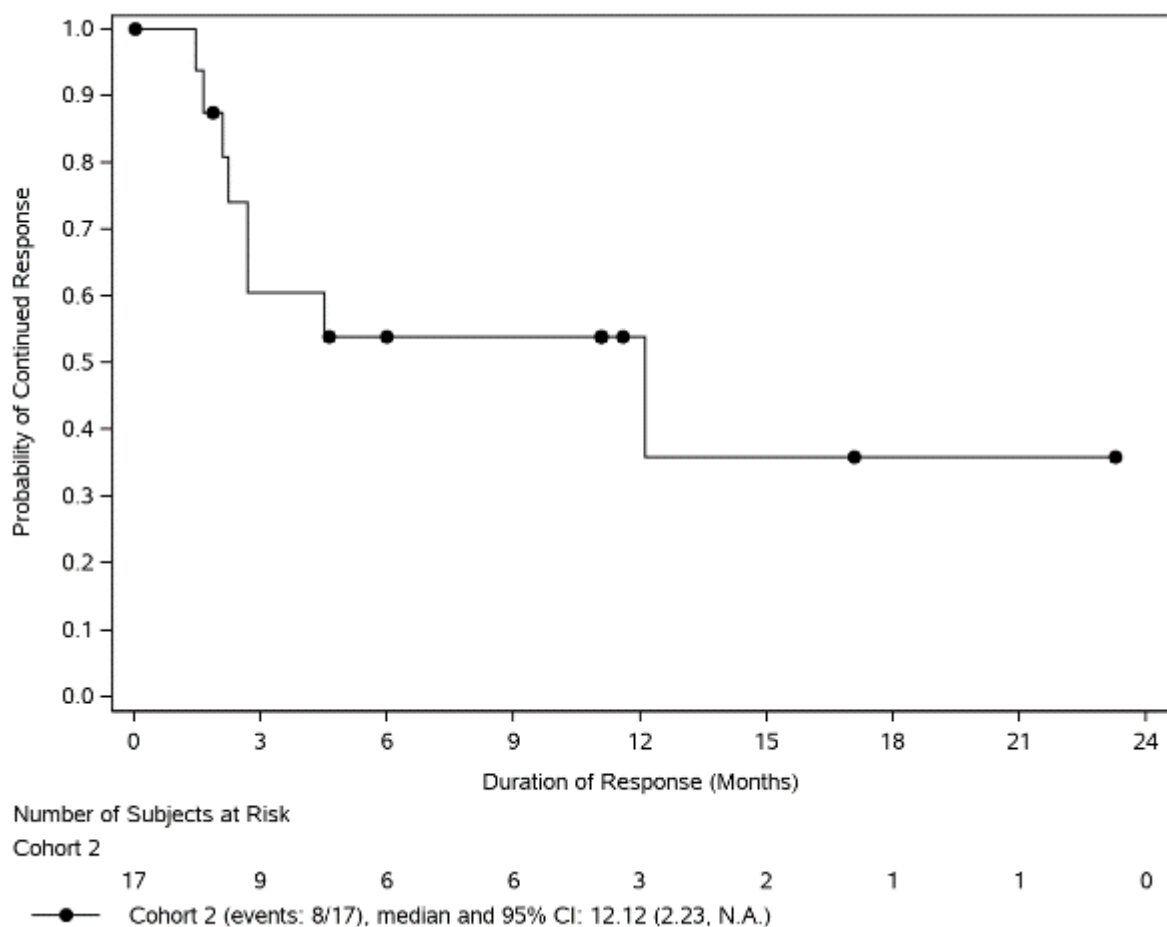


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für die DOR in der Studie TRANSCEND WORLD (Patient:innen der ITT-Population, die ein Ansprechen gezeigt haben)

Datenschnitt: 02.03.2022; Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1) sind die Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.2.4 Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) – 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 4-134: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| PILOT, TRANSCEND WORLD | In den Studien PILOT und TRANSCEND WORLD wurde die EQ-5D-VAS zur Abbildung des Gesundheitszustands der Patient:innen verwendet, indem Patient:innen Fragen zu ihrem Gesundheitszustand zum Befragungszeitpunkt auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) beantworteten. Der Fragebogen wurde am Tag des Screenings, während der Vorbehandlungsphase, während der Behandlungsphase ab Infusion mit Liso-Cel (Tag 1) und an Tag 29, 60, 90 sowie innerhalb sowie innerhalb der Nachbehandlungsphase an Tag 180, 270, 365, 545 und 730 erhoben. |
| Abkürzungen: ITT: intention-to-treat; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel | |

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.

Bei der PILOT und TRANSCEND WORLD handelt es sich um nicht-randomisierte, einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials wird aufgrund des Studiendesigns nicht durchgeführt.

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 4-135: Rücklaufquote und Change from Baseline für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in der Studie TRANSCEND WORLD

| TRANSCEND WORLD | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|
| EQ-5D-VAS | | | | | |
| Rücklaufquote (N = 32) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| n (%) | 30 (93,8) | 22 (68,8) | 19 (59,8) | 17 (53,1) | 13 (40,6) |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| n (%) | 7 (21,9) | 5 (15,6) | 6 (18,8) | 2 (6,3) | 2 (6,3) |
| Change from Baseline (N = 32) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95%-KI] | 68,4 | -1,5 [-11,8; 8,9] | -0,3 [-7,4; 6,8] | 8,6 [0,2; 16,9] | -2,4 [-11,4; 6,7] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95%-KI] | -6,0 [-15,4; 3,4] | 8,0 [-5,0; 21,0] | 6,2 [-3,6; 15,9] | 5,0 [-299,9; 309,9] | 20,0 [-361,2; 401,2] |
| Datenschnitt: 02.03.2022 (TRANSCEND WORLD); ITT-Population (Rücklaufquoten), HRQoL-Population (Change from Baseline) | | | | | |
| Abkürzungen: EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall | | | | | |

Tabelle 4-136: Rücklaufquote und Change from Baseline für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in der Studie PILOT

| PILOT | | | | | |
|-------------------------------|----------------|-----------------|----------------|-------------------|-------------------|
| EQ-5D-VAS | | | | | |
| Rücklaufquote (N = 74) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| n (%) | 54 (73,0) | 51 (68,9) | 46 (62,2) | 44 (59,5) | 37 (50,0) |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| n (%) | 29 (39,2) | 21 (28,4) | 16 (21,6) | 9 (12,2) | 3 (4,1) |
| Change from Baseline (N = 74) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95%-KI] | 71,6 | -1,8 [-7; 3] | 5,5 [0; 11] | 8,8 [4; 14] | 5,9 [0; 12] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95%-KI] | 8,4 [4; 13] | 6,9 [1; 12] | 0,8 [-8; 9] | N.E. ¹ | N.E. ¹ |

| |
|---|
| PILOT |
| EQ-5D-VAS |
| Datenschnitt: 24.09.2021 (PILOT); ITT-Population (Rücklaufquoten), HRQoL-Population (Change from Baseline) 1: Das 95%-Konfidenzintervall wurde auf der Grundlage des zweiseitigen Wilcoxon-Signed-Rank-Tests berechnet. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei einem bestimmten Beurteilungsbesuch mindestens 10 beträgt. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; ITT: intention-to-treat; NE: Nicht schätzbar/evaluierbar (not estimable, not evaluable) |

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD für diesen Endpunkt nur zur Vollständigkeit dargestellt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns noch aus den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1) sind die Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.1.2.5 Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – 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 4-137: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| PILOT, TRANSCEND WORLD | Für die Symptome gemessen mit dem EORTC-QLQ-C30 werden die Skalen Schmerz, Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe dargestellt. Die Werte bewegen sich in einem Bereich von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert mit einer größeren Symptomintensität einhergeht. Der Fragebogen wurde am Tag des Screenings, während der Vorbehandlungsphase, während der Behandlungsphase ab Infusion mit Liso-Cel (Tag 1) und an Tag 29, 60, 90 sowie innerhalb der Nachbehandlungsphase an Tag 180, 270, 365, 545 und 730 erhoben. |
| Abkürzungen: EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: intention-to-treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement | |

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.

Bei der PILOT und TRANSCEND WORLD handelt es sich um nicht-randomisierte, einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials wird aufgrund des Studiendesigns nicht durchgeführt.

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 4-138: Rücklaufquote und Change from Baseline für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) in der Studie TRANSCEND WORLD

| TRANSCEND WORLD | | | | | |
|---|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | |
| Rücklaufquote (N = 32) für alle Skalen | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| n (%) | 30 (93,8) | 22 (68,8) | 19 (59,8) | 17 (53,1) | 13 (40,6) |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| n (%) | 7 (21,9) | 5 (15,6) | 6 (18,8) | 2 (6,3) | 2 (6,3) |
| EORTC-QLQ-30: Schmerz | | | | | |
| Change from Baseline (N = 32) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95%-KI] | 17,2 | 2,3 [-7,2; 11,8] | -7,9 [-15,6; -0,1] | -11,5 [-27,3; 4,3] | 0,0 [-13,6; 13,6] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95%-KI] | 4,8 [-9,9; 19,4] | 3,3 [-5,9; 12,6] | -5,6 [-34,1; 23,0] | -25,0 [-342,7; 292,7] | 8,3 [-944,6; 961,3] |
| EORTC-QLQ-30: Fatigue | | | | | |
| Change from Baseline (N = 32) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95%-KI] | 34,4 | -7,6 [-17,5; 2,3] | -5,3 [-15,4; 4,9] | -8,3 [-22,3; 5,6] | -10,3 [-23,0; 2,4] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95%-KI] | 4,8 [-27,7; 37,2] | 0,0 [-27,6; 27,6] | -7,4 [-27,8; 13,0] | -16,4 [-369,6; 336,3] | 11,1 [11,1; 11,1] |
| EORTC-QLQ-30: Dyspnoe | | | | | |
| Change from Baseline (N = 32) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95%-KI] | 17,8 | -9,1 [-20,4; 2,2] | -5,3 [-16,3; 5,8] | -8,3 [-18,6; 1,9] | -10,3 [-23,0; 2,4] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95%-KI] | 19,0 [-15,9; 54,0] | 6,7 [-11,8; 25,2] | -11,1 [-29,2; 7,0] | -16,7 [-228,4; 195,1] | 0,0 N. A. |
| EORTC-QLQ-30: Schlaflosigkeit | | | | | |
| Change from Baseline (N = 32) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |

| TRANSCEND WORLD | | | | | |
|---|-----------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | |
| Mittelwert [95-%-KI] | 26,7 | -1,5 [-14,8; 11,8] | -14,0 [-28,5; 0,5] | -12,5 [-21,4; -3,6] | -5,1 [-25,0; 14,8] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95-%-KI] | 0,0 [-25,2; 25,2] | -6,7 [-25,2; 11,8] | -5,6 [-31,9; 20,8] | 33,3 [-390,2; 456,9] | 0,0 [-423,5; 423,5] |
| EORTC-QLQ-C30: Appetitverlust | | | | | |
| Change from Baseline (N = 32) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95-%-KI] | 27,8 | 16,7 [2,4; 30,9] | -10,5 [-23,7; 2,6] | -10,4 [-24,5; 3,7] | -15,4 [-38,1; 7,3] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95-%-KI] | -9,5 [-32,8; 13,8] | -13,3 [-50,4; 23,7] | -16,7 [-59,5; 26,2] | -50,0 [-685,3; 585,3] | 0,0 N. A. |
| EORTC-QLQ-C30: Verstopfung | | | | | |
| Change from Baseline (N = 32) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95-%-KI] | 23,3 | 0,0 [-13,7; 13,7] | -12,3 [-25,6; 1,1] | -14,6 [-25,8; -3,4] | -15,4 [-36,5; 5,8] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95-%-KI] | -14,3 [-30,8; 2,2] | -6,7 [-25,2; 11,8] | -16,7 [-59,5; 26,2] | -50,0 [-685,3; 585,3] | 0,0 N. A. |
| EORTC-QLQ-C30: Diarrhoe | | | | | |
| Change from Baseline (N = 32) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95-%-KI] | 6,7 | 3,0 [-4,7; 10,8] | -3,5 [-8,6; 1,6] | 4,2 [-6,8; 15,2] | -5,1 [-12,7; 2,4] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95-%-KI] | 0,0 [-17,8; 17,8] | 0,0 [-29,3; 29,3] | -5,6 [-31,9; 20,8] | -16,7 [-228,4; 195,1] | -16,7 [-228,4; 195,1] |
| Datenschnitt: 02.03.2022 (TRANSCEND WORLD); ITT-Population (Rücklaufquoten), HRQoL-Population (Change from Baseline) | | | | | |
| Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall | | | | | |

Tabelle 4-139: Rücklaufquote und Change from Baseline für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) in der Studie PILOT

| PILOT | | | | | |
|---|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | |
| Rücklaufquote (N = 74) für alle Skalen | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| n (%) | 56 (75,7) | 53 (71,6) | 48 (64,9) | 45 (60,8) | 39 (52,7) |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| n (%) | 30 (40,5) | 22 (29,7) | 16 (21,6) | 10 (13,5) | 3 (4,1) |
| EORTC-QLQ-C30: Schmerz | | | | | |
| Change from Baseline (N = 56) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95-%-KI] | 26,4 | -3,8 [-9,5; 2,3] | -13,9 [-21,2; -6,6] | -11,9 [-19,0; -4,7] | -3,8 [-12,5; 4,8] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95-%-KI] | -1,1 [-8,6; 6,4] | 10,6 [-0,7; 21,9] | -3,1 [-11,2; 5,0] | -3,3 [-8,4; 1,7] | 11,1 N.E. ¹ |
| EORTC-QLQ-C30: Fatigue | | | | | |
| Change from Baseline (N = 56) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95-%-KI] | 36,7 | 0,9 [-5,3; 7,2] | -0,7 [-8,9; 7,5] | -7,9 [-15,0; -0,8] | -12,0 [-21,6; -2,3] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95-%-KI] | -16,7 [-25,4; -7,9] | -4,5 [-15,6; 6,5] | -9,4 [-21,0; 2,3] | -12,2 [-24,9; 0,5] | -3,7 N.E. ¹ |
| EORTC-QLQ-C30: Dyspnoe | | | | | |
| Change from Baseline (N = 56) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95-%-KI] | 10,7 | 2,5 [-4,2; 9,2] | 4,2 [-1,4; 9,7] | 1,5 [-4,9; 7,9] | 3,4 [-1,4; 8,3] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95-%-KI] | 1,1 [-8,4; 10,6] | -3,0 [-15,9; 9,8] | -10,4 [-25,9; 5,1] | -3,3 [-31,9; 25,2] | 11,1 N.E. ¹ |
| EORTC-QLQ-C30: Schlaflosigkeit | | | | | |
| Change from Baseline (N = 56) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95-%-KI] | 25,6 | -0,6 [-6,5; 5,2] | -3,5 [-12,2; 5,3] | -0,7 [-9,1; 7,7] | 0,9 [-7,2; 8,9] |

| PILOT | | | | | |
|--|-----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert | -4,4 | 4,5 | 0,0 | 6,7 | 11,1 |
| [95-%-KI] | [-12,9; 4,0] | [-9,4; 18,5] | [-11,2; 11,2] | [-12,1; 25,5] | N.E. ¹ |
| EORTC-QLQ-C30: Appetitverlust | | | | | |
| Change from Baseline (N = 56) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert | 18,8 | 12,2 | 5,0 | -5,3 | -10,5 |
| [95-%-KI] | | [3,4; 21,0] | [-6,4; 16,3] | [-15,8; 5,2] | [-19,4; -1,7] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert | -13,8 | -11,1 | -14,6 | -16,7 | 11,1 |
| [95-%-KI] | [-25,3; -2,3] | [-29,3; 7,1] | [-31,7; 2,5] | [-39,8; 6,5] | N.E. ¹ |
| EORTC-QLQ-C30: Verstopfung | | | | | |
| Change from Baseline (N = 56) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert | 11,9 | 6,9 | -5,6 | -4,4 | -5,1 |
| [95-%-KI] | | [-1,4; 15,3] | [-12,3; 1,2] | [-9,5; 0,6] | [-11,0; 0,7] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert | 1,1 | 4,5 | -2,1 | -3,3 | 0,0 |
| [95-%-KI] | [-4,0; 6,3] | [-6,9; 16,0] | [-9,9; 5,8] | [-16,9; 10,2] | N.E. ¹ |
| EORTC-QLQ-C30: Diarrhoe | | | | | |
| Change from Baseline (N = 56) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert | 13,7 | 4,5 | -2,8 | -6,1 | -0,9 |
| [95-%-KI] | | [-4,3; 13,3] | [-9,7; 4,1] | [-11,1; -1,0] | [-8,1; 6,4] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert | -1,1 | -9,1 | -6,3 | -13,3 | -44,4 |
| [95-%-KI] | [-9,1; 6,8] | [-15,9; -2,4] | [-17,9; 5,4] | [-36,4; 9,7] | N.E. ¹ |
| Datenschnitt: 24.09.2021 (PILOT); ITT-Population (Rücklaufquoten), HRQoL-Population (Change from Baseline) | | | | | |
| 1: Das 95-%-Konfidenzintervall wurde auf der Grundlage des zweiseitigen Wilcoxon-Signed-Rank-Tests berechnet. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei einer bestimmten Visite mindestens 10 beträgt. | | | | | |
| Abkürzungen: ITT: intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht schätzbar/evaluierbar (not estimable, not evaluable) | | | | | |

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD für diesen Endpunkt nur zur Vollständigkeit dargestellt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns noch aus den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1) sind die Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.1.3 Lebensqualität

4.3.2.3.1.3.1 Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 – 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 4-140: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| PILOT, TRANSCEND WORLD | Der Lebensqualität zugerechneten Skalen sind allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität, physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und kognitive Funktion. Die Werte bewegen sich in einem Bereich von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert mit einer besseren Lebensqualität assoziiert ist. Der Fragebogen wurde am Tag des Screenings, während der Vorbehandlungsphase, während der Behandlungsphase ab Infusion mit Liso-Cel (Tag 1) und an Tag 29, 60, 90 sowie innerhalb sowie innerhalb der Nachbehandlungsphase an Tag 180, 270, 365, 545 und 730 erhoben. |
| Abkürzungen: ITT: intention-to-treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement | |

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.

Bei der PILOT und TRANSCEND WORLD handelt es sich um nicht-randomisierte, einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials wird aufgrund des Studiendesigns nicht durchgeführt.

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 4-141: Rücklaufquote und Change from Baseline für den Endpunkt Lebensqualität und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) in der Studie TRANSCEND WORLD

| TRANSCEND WORLD | | | | | |
|--|----------|-------|--------|--------|--------|
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | |
| Rücklaufquote (N = 32) für alle Skalen | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| | | | | | |

| TRANSCEND WORLD | | | | | |
|--|------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------------|
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | |
| n (%) | 30 (93,8) | 22 (68,8) | 19 (59,4) | 17 (53,1) | 13 (40,6) |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| n (%) | 7 (21,9) | 5 (15,6) | 6 (18,8) | 2 (6,3) | 2 (6,3) |
| EORTC-QLQ-30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität | | | | | |
| Change from Baseline (N = 32) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95%-KI] | 62,5 | 1,9 [-5,8; 9,6] | 3,1 [-6,3; 12,5] | 9,9 [0,8; 19,0] | 1,3 [-11,5; 14,1] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95%-KI] | -2,4 [-23,6; 18,8] | 5,0 [-8,9; 18,9] | 0,0 [-11,1; 11,1] | 4,2 [-472,3; 480,6] | -4,2 [-57,1; 48,8] |
| EORTC-QLQ-30: Physische Funktion | | | | | |
| Change from Baseline (N = 32) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95%-KI] | 76,0 | -1,2 [-11,4; 8,9] | 0,7 [-5,9; 7,3] | 2,5 [-9,2; 14,2] | 6,2 [-1,5; 13,8] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95%-KI] | -14,3 [-40,3; 11,7] | 2,7 [-19,7; 25,0] | 2,2 [-14,1; 18,6] | 13,3 [-156,1; 182,7] | -40,0 [-294,1; 214,1] |
| EORTC-QLQ-30: Rollenfunktion | | | | | |
| Change from Baseline (N = 32) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95%-KI] | 75,6 | -10,6 [-26,0; 4,8] | -0,9 [-13,9; 12,1] | 3,1 [-5,6; 11,8] | -1,3 [-16,9; 14,4] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95%-KI] | -7,1 [-37,8; 23,5] | 3,3 [-5,6; 12,6] | 2,8 [-25,2; 30,8] | 25,0 [-292,7; 342,7] | -16,7 [-228,4; 195,1] |
| EORTC-QLQ-30: emotionale Funktion | | | | | |
| Change from Baseline (N = 32) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95%-KI] | 82,8 | 1,5 [-4,5; 7,5] | 6,1 [-0,9; 13,2] | 1,0 [-6,5; 8,6] | 0,0 [-6,8; 6,8] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95%-KI] | 4,8 [-7,7; 17,2] | 3,3 [-8,5; 15,1] | -1,4 [-23,8; 21,0] | 0,0 N.A. | -8,3 [-114,2; 97,6] |
| EORTC-QLQ-30: Soziale Funktion | | | | | |

| TRANSCEND WORLD | | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | |
| Change from Baseline (N = 32) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95-%-KI] | 78,9 | -4,5 [-17,3; 8,2] | 0,9 [-14,8; 16,6] | -4,2 [-13,0; 4,7] | -3,8 [-17,6; 9,9] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95-%-KI] | -7,1 [-24,9; 10,3] | 0,0 N.A. | 2,8 [-4,4; 9,9] | 8,3 [-97,6; 114,2] | 25,0 [-80,9; 130,9] |
| EORTC-QLQ-30: Kognitive Funktion | | | | | |
| Change from Baseline (N = 32) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95-%-KI] | 86,7 | 0,0 [-7,2; 7,2] | 8,8 [2,0; 15,5] | 6,3 [-2,9; 15,4] | 5,1 [-6,0; 16,3] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert [95-%-KI] | 9,5 [-8,0; 27,0] | 13,3 [-13,6; 40,3] | 2,8 [-4,4; 9,9] | 8,3 [-97,6; 114,2] | -8,3 [-114,2; 97,6] |
| Datenschnitt: 02.03.2022 (TRANSCEND WORLD); ITT-Population (Rücklaufquoten), HRQoL-Population (Change from Baseline) | | | | | |
| Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall | | | | | |

Tabelle 4-142: Rücklaufquote und Change from Baseline für den Endpunkt Lebensqualität und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) in der Studie PILOT

| PILOT | | | | | |
|--|-----------------|----------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | |
| Rücklaufquote (N = 74) für alle Skalen | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| n (%) | 56 (75,7) | 53 (71,6) | 48 (64,9) | 45 (60,8) | 39 (52,7) |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| n (%) | 30 (40,5) | 22 (29,7) | 16 (21,6) | 10 (13,5) | 3 (4,1) |
| EORTC-QLQ-30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität | | | | | |
| Change from Baseline (N = 56) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert [95-%-KI] | 66,8 | -5,3 [-11,6; 1,0] | 4,2 [-2,2; 10,5] | 6,8 [1,1; 12,6] | 4,1 [-3,8; 11,9] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert | 10,3 | 1,1 | -0,52 | 2,5 | -8,3 |

| PILOT | | | | | |
|--|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | |
| [95-%-KI] | [1,9; 18,8] | [-8,4; 10,6] | [-9,6; 8,6] | [-11,3; 16,3] | N.E. |
| EORTC-QLQ-30: Physische Funktion | | | | | |
| Change from Baseline (N = 56) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert | 77,8 | -4,9 | -5,6 | 0,8 | -0,5 |
| [95-%-KI] | | [-9,9; 0,0] | [-12,2; 1,1] | [-5,0; 6,6] | [-6,6; 5,6] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert | 3,6 | -0,5 | 4,3 | 3,5 | -4,4 |
| [95-%-KI] | [-2,7; 10,0] | [-11,1; 10,1] | [-5,4; 13,9] | [-9,4; 16,4] | N.E. |
| EORTC-QLQ-30: Rollenfunktion | | | | | |
| Change from Baseline (N = 56) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert | 77,1 | -12,9 | -5,9 | 0,0 | 0,0 |
| [95-%-KI] | | [-21,0; -4,8] | [-14,6; 2,8] | [-8,1; 8,1] | [-9,1; 9,1] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert | 8,3 | 0,8 | 2,1 | -1,6 | -16,7 |
| [95-%-KI] | [-1,3; 18,0] | [-13,9; 15,4] | [-13,1; 17,3] | [-17,0; 13,7] | N.E. |
| EORTC-QLQ-30: emotionale Funktion | | | | | |
| Change from Baseline (N = 56) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert | 81,1 | 0,3 | 4,7 | 8,7 | 5,6 |
| [95-%-KI] | | [-4,3; 5,0] | [-0,7; 10,1] | [3,9; 13,5] | [0,4; 10,7] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert | 5,0 | 3,4 | -1,0 | -1,7 | -8,3 |
| [95-%-KI] | [-2,4; 12,4] | [-4,5; 11,3] | [-7,3; 5,2] | [-11,3; 8,0] | N.E. |
| EORTC-QLQ-30: Soziale Funktion | | | | | |
| Change from Baseline (N = 56) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert | 74,7 | -13,8 | -3,5 | -1,5 | 2,1 |
| [95-%-KI] | | [-22,5; -5,0] | [-12,8; 5,9] | [-10,1; 7,1] | [-6,5; 10,7] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert | 4,6 | 3,8 | 12,5 | 5,0 | -11,1 |
| [95-%-KI] | [-5,3; 14,5] | [-6,1; 13,7] | [-1,8; 26,8] | [-7,6; 17,6] | N.E. |
| EORTC-QLQ-30: Kognitive Funktion | | | | | |
| Change from Baseline (N = 56) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert | 83,3 | -1,0 | 5,2 | 4,2 | 1,3 |

| PILOT | | | | | |
|---|-------------|-------------|--------------|---------------|-------------|
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | |
| [95-%-KI] | | [-5,9; 3,9] | [-0,4; 10,8] | [-0,6; 9,0] | [-2,3; 4,9] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert | 1,7 | -2,3 | -2,1 | -6,7 | -11,1 |
| [95-%-KI] | [-2,9; 6,3] | [-8,4; 3,9] | [-9,9; 5,8] | [-12,8; -0,5] | N.E. |
| Datenschnitt: 24.09.2021 (PILOT); ITT-Population (Rücklaufquoten), HRQoL-Population (Change from Baseline) | | | | | |
| Abkürzungen: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht schätzbar/evaluierbar (not estimable, not evaluable) | | | | | |

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD für diesen Endpunkt nur zur Vollständigkeit dargestellt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns noch aus den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) sind die Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.3.2 Lebensqualität (FACT-LymS) – 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 4-143: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität (FACT-LymS) – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| PILOT, TRANSCEND WORLD | Der FACT-Lym besteht aus der FACT-General (FACT-G)-Skala und einer zusätzlichen Lymphom-Subskala „lymphoma additional concerns subscale“ (FACT-LymS) mit 15 Items. In den Studien PILOT und TRANSCEND WORLD wurde die Subskala zur Erhebung der lymphomspezifischen Beeinträchtigungen (FACT-LymS) verwendet. Die Items werden von den Patient:innen von 0 („gar nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet und werden dann auf einer Skala von 0 bis 60 zusammengefasst. Der Fragebogen wurde am Tag des Screenings, während der Vorbehandlungsphase, während der Behandlungsphase ab Infusion mit Liso-Cel (Tag 1) und an Tag 29, 60, 90 sowie innerhalb sowie innerhalb der Nachbehandlungsphase an nach Tag 180, 270, 365, 545 und 730 erhoben. |
| Abkürzungen: FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; ITT: intention-to-treat | |

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.

Bei der PILOT und TRANSCEND WORLD handelt es sich um nicht-randomisierte, einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials wird aufgrund des Studiendesigns nicht durchgeführt.

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 4-144: Rücklaufquote und Change from Baseline für den Endpunkt Lebensqualität (FACT-LymS) in der Studie TRANSCEND WORLD

| TRANSCEND WORLD | | | | | |
|--|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| FACT-LymS | | | | | |
| Rücklaufquote (N = 32) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| n (%) | 30 (93,8) | 22 (68,8) | 19 (59,8) | 17 (53,1) | 13 (40,6) |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| n (%) | 7 (21,9) | 5 (15,6) | 6 (18,8) | 2 (6,3) | 2 (6,3) |
| Change from Baseline (N = 32) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert | 50,1 | -1,0 | 1,3 | 0,4 | 1,5 |
| [95-%-KI] | | [-4,2; 2,2] | [-1,3; 3,8] | [-1,6; 2,4] | [-1,5; 4,4] |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert | -1,7 | -0,8 | -0,5 | 4,0 | -4,0 |
| [95-%-KI] | [-9,3; 5,8] | [-5,0; 3,4] | [-5,3; 4,3] | [-72,2; 80,2] | [-80,2; 72,2] |
| Datenschnitt: 02.03.2022 (TRANSCEND WORLD); ITT-Population (Rücklaufquoten), HRQoL-Population (Change from Baseline) | | | | | |
| Abkürzungen: FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; ITT: intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall | | | | | |

Tabelle 4-145: Rücklaufquote und Change from Baseline für den Endpunkt Lebensqualität (FACT-LymS) in der Studie PILOT

| PILOT | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| FACT-LymS | | | | | |
| Rücklaufquote (N = 74) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| n (%) | 49 (68,1) | 45 (60,8) | 42 (56,8) | 38 (51,4) | 34 (45,9) |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| n (%) | 27 (36,5) | 20 (27,0) | 14 (18,9) | 9 (12,2) | 3 (4,1) |
| Change from Baseline (N = 49) | | | | | |
| Tag | Baseline | Tag 1 | Tag 29 | Tag 60 | Tag 90 |
| Mittelwert | 44,22 | 1,47 | 4,19 | 7,20 | 5,41 |
| [95-%-KI] | | [-1,0; 4,0] | [0,9; 7,4] | [4,8; 9,6] | [2,7; 8,1] |

| PILOT | | | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------------|-------------------|
| FACT-LymS | | | | | |
| Tag | Tag 180 | Tag 270 | Tag 365 | Tag 545 | Tag 730 |
| Mittelwert | 7,22 | 3,14 | 4,03 | 5,33 | -3,33 |
| [95%-KI] | [4,1; 10,3] | [-3,0; 9,3] | [-0,3; 8,4] | N.E. ¹ | N.E. ¹ |
| Datenschnitt: 24.09.2021 (PILOT); ITT-Population (Rücklaufquoten), HRQoL-Population (Change from Baseline) 1: Das 95%-Konfidenzintervall wurde auf der Grundlage des zweiseitigen Wilcoxon-Signed-Rank-Tests berechnet. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei einem bestimmten Beurteilungsbesuch mindestens 10 beträgt. Abkürzungen: FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; ITT: intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht schätzbar/evaluierbar (not estimable, not evaluable) | | | | | |

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD für diesen Endpunkt nur zur Vollständigkeit dargestellt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns und der Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1) sind die Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.4 Verträglichkeit

4.3.2.3.3.1.4.1 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 4-146: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|------------------------------|---|
| PILOT, TRANSCEND WORLD | <p>UE sind alle schädlichen, unbeabsichtigten oder unerwünschten medizinischen Ereignisse, die bei Patient:innen im Verlauf einer Studie auftreten oder sich verschlimmern können. Hierzu können neu auftretende Krankheiten oder Verschlechterungen von Begleiterkrankungen sowie Verletzungen oder jegliche die Gesundheit der Patient:innen einschränkende Begleiterscheinungen zählen, wobei auch Laborparameter dazuzählen. Zudem sollte jegliche Verschlechterung ebenfalls als UE aufgefasst werden.</p> <p>TEAE waren definiert als jegliche UE, die ab der Infusion mit Liso-Cel bis einschließlich 90 Tage danach auftraten. In der Studie PILOT wurde jedes UE, das nach Beginn einer anderen Krebsbehandlung oder einer Wiederbehandlung mit Liso-Cel auftritt, nicht als TEAE definiert.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden für die Studien PILOT und TRANSCEND WORLD neben der Gesamtrate der UE aller Schweregrade alle Patient:innen mit mindestens einem UE sowie mindestens einem schweren UE, klassifiziert nach CTCAE als Grad ≥ 3 und alle Patient:innen mit mindestens einem SUE dargestellt. SUE sind hierbei definiert als jegliche UE, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> tödlich sind, |

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • lebensbedrohlich sind, • eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung bewirken, • zu bleibender Behinderung oder Invalidität führen, • mit kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern einhergehen • oder ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis hervorrufen, das den:die Patient:in gefährdet oder Maßnahmen zur Vermeidung eines der genannten Vorfälle erforderlich macht <p>Zusätzlich werden UE aufgeschlüsselt nach SOC und PT entsprechend MedDRA dargestellt, wenn mindestens 10 % innerhalb der Studienpopulation betroffen sind, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE bei mindestens 5 % der betroffenen Patient:innen.</p> <p>UESI werden unabhängig von Häufigkeit und Schweregrad dargestellt sowie als SUE und als schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) und umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zytokin-Freisetzungssyndrom • vom ärztlichen Fachpersonal identifizierte Neurologische Toxizität • Infusionsbezogene Reaktion • Makrophagenaktivierungssyndrom • Tumorlysesyndrom • Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) • Hypogammaglobulinaemie • schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) • sekundäre Malignität • Autoimmunerkrankungen <p>Die Analyse der TEAE erfolgt auf Basis der Safety-Populationen und rein deskriptiv.</p> |
| | <p>Abkürzungen: ITT: intention-to-treat; UE: Unerwünschte Ereignisse; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis</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.

Bei der PILOT und TRANSCEND WORLD handelt es sich um nicht-randomisierte, einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials wird aufgrund des Studiendesigns nicht durchgeführt.

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 4-147: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PILOT

| | PILOT | | | |
|--|---------------|------------|----------------|---------------------------|
| | Vorbehandlung | Behandlung | Nachbehandlung | Gesamte Beobachtungsphase |
| N | 61 | 61 | 57 | 61 |
| UE-Gesamtraten, n(%) | | | | |
| jegliches UE | 56 (91,8) | 59 (96,7) | 28 (49,1) | 61 (100,0) |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 20 (32,8) | 48 (78,7) | 10 (17,5) | 49 (80,3) |
| SUE | 5 (8,2) | 20 (32,8) | 4 (7,0) | 25 (41,0) |
| Jegliche UE nach SOC und PT, n (%) | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 35 (57,4) | 30 (49,2) | 4 (7,0) | 46 (75,4) |
| <i>Übelkeit</i> | 21 (34,4) | 15 (24,6) | 0 | 30 (49,2) |
| <i>Verstopfung</i> | 15 (24,6) | 8 (13,1) | 1 (1,8) | 23 (37,7) |
| <i>Diarrhoe</i> | 5 (8,2) | 10 (16,4) | 1 (1,8) | 15 (24,6) |
| <i>Erbrechen</i> | 4 (6,6) | 5 (8,2) | 0 | 8 (13,1) |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 21 (34,4) | 44 (72,1) | 10 (17,5) | 45 (73,8) |
| <i>Neutropenie</i> | 3 (4,9) | 31 (50,8) | 2 (3,5) | 31 (50,8) |
| <i>Anämie</i> | 14 (23,0) | 19 (31,1) | 5 (8,8) | 23 (37,7) |
| <i>Thrombozytopenie</i> | 3 (4,9) | 17 (27,9) | 4 (7,0) | 18 (29,5) |
| <i>Leukopenie</i> | 1 (1,6) | 14 (23,0) | 0 | 14 (23,0) |
| <i>Lymphopenie</i> | 7 (11,5) | 8 (13,1) | 2 (3,5) | 9 (14,8) |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 22 (36,1) | 34 (55,7) | 4 (7,0) | 42 (68,9) |
| <i>Ermüdung</i> | 8 (13,1) | 24 (39,3) | 1 (1,8) | 31 (50,8) |
| <i>Ödem peripher</i> | 5 (8,2) | 9 (14,8) | 1 (1,8) | 14 (23,0) |
| <i>Fieber</i> | 6 (9,8) | 5 (8,2) | 0 | 9 (14,8) |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 9 (14,8) | 33 (54,1) | 2 (3,5) | 38 (62,3) |
| <i>Tremor</i> | 1 (1,6) | 10 (16,4) | 0 | 11 (18,0) |
| <i>Schwindelgefühl</i> | 1 (1,6) | 8 (13,1) | 1 (1,8) | 10 (16,4) |
| <i>Kopfschmerzen</i> | 4 (6,6) | 7 (11,5) | 1 (1,8) | 10 (16,4) |

| | PILOT | | | |
|--|---------------|------------|----------------|---------------------------|
| | Vorbehandlung | Behandlung | Nachbehandlung | Gesamte Beobachtungsphase |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 17 (27,9) | 25 (41,0) | 2 (3,5) | 32 (52,5) |
| <i>Hypomagnesiämie</i> | 7 (11,5) | 11 (18,0) | 0 | 15 (24,6) |
| <i>Hypokaliämie</i> | 5 (8,2) | 11 (18,0) | 1 (1,8) | 14 (23,0) |
| <i>Appetit vermindert</i> | 3 (4,9) | 8 (13,1) | 0 | 11 (18,0) |
| <i>Hypophosphatämie</i> | 2 (3,3) | 5 (8,2) | 0 | 7 (11,5) |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 7 (11,5) | 24 (39,3) | 3 (5,3) | 29 (47,5) |
| <i>Husten</i> | 1 (1,6) | 8 (13,1) | 0 | 8 (13,1) |
| <i>Dyspnoe</i> | 1 (1,6) | 7 (11,5) | 0 | 7 (11,5) |
| SOC: Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 27 (44,3) | 1 (1,8) | 28 (45,9) |
| <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> | 0 | 23 (37,7) | 0 | 23 (37,7) |
| SOC: Gefäß-erkrankungen | 8 (13,1) | 21 (34,4) | 1 (1,8) | 24 (39,3) |
| <i>Hypotonie</i> | 2 (3,3) | 11 (18,0) | 0 | 12 (19,7) |
| <i>Hypertonie</i> | 4 (6,6) | 6 (9,8) | 1 (1,8) | 7 (11,5) |
| SOC: Psychiatrische Erkrankungen | 4 (6,6) | 22 (36,1) | 0 | 23 (37,7) |
| <i>Verwirrheitszustand</i> | 0 | 9 (14,8) | 0 | 9 (14,8) |
| <i>Schlaflosigkeit</i> | 1 (1,6) | 8 (13,1) | 0 | 9 (14,8) |
| SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 5 (8,2) | 16 (26,2) | 3 (5,3) | 19 (31,1) |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 7 (11,5) | 11 (18,0) | 2 (3,5) | 16 (26,2) |
| SOC: Untersuchungen | 6 (9,8) | 13 (21,3) | 1 (1,8) | 16 (26,2) |
| SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 5 (8,2) | 8 (13,1) | 4 (7,0) | 13 (21,3) |
| SOC: Herzerkrankungen | 4 (6,6) | 9 (14,8) | 0 | 10 (16,4) |
| SOC: Verletzung, Vergiftung und durch | 2 (3,3) | 7 (11,5) | 0 | 9 (14,8) |

| | PILOT | | | |
|--|---------------|------------|----------------|---------------------------|
| | Vorbehandlung | Behandlung | Nachbehandlung | Gesamte Beobachtungsphase |
| Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | |
| <i>Sturz</i> | 1 (1,6) | 6 (9,8) | 0 | 7 (11,5) |
| SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 3 (4,9) | 6 (9,8) | 0 | 9 (14,8) |
| Schwere UE (CTCAE Grad \geq 3) nach SOC und PT, n(%) | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 15 (24,6) | 37 (60,7) | 6 (10,5) | 40 (65,6) |
| <i>Neutropenie</i> | 3 (4,9) | 29 (47,5) | 1 (1,8) | 29 (47,5) |
| <i>Anämie</i> | 8 (13,1) | 7 (11,5) | 3 (5,3) | 14 (23,0) |
| <i>Thrombozytopenie</i> | 1 (1,6) | 12 (19,7) | 3 (5,3) | 14 (23,0) |
| <i>Leukopenie</i> | 1 (1,6) | 13 (21,3) | 0 | 13 (21,3) |
| <i>Lymphopenie</i> | 7 (11,5) | 8 (13,1) | 2 (3,5) | 9 (14,8) |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 1 (1,6) | 9 (14,8) | 0 | 10 (16,4) |
| <i>Hypophosphatämie</i> | 1 (1,6) | 3 (4,9) | 0 | 4 (6,6) |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 5 (8,2) | 4 (6,6) | 1 (1,8) | 8 (13,1) |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0 | 6 (9,8) | 1 (1,8) | 7 (11,5) |
| SOC: Untersuchungen | 3 (4,9) | 7 (11,5) | 0 | 7 (11,5) |
| <i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i> | 0 | 4 (6,6) | 0 | 4 (6,6) |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 1 (1,6) | 5 (8,2) | 1 (1,8) | 7 (11,5) |
| SOC: Gefäßerkrankungen | 1 (1,6) | 5 (8,2) | 1 (1,8) | 7 (11,5) |
| <i>Hypertonie</i> | 1 (1,6) | 3 (4,9) | 1 (1,8) | 5 (8,2) |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 4 (6,6) | 1 (1,8) | 0 | 5 (8,2) |
| SOC: Skelettmuskulatur-, | 2 (3,3) | 3 (4,9) | 1 (1,8) | 5 (8,2) |

| | PILOT | | | |
|--|---------------|------------|----------------|---------------------------|
| | Vorbehandlung | Behandlung | Nachbehandlung | Gesamte Beobachtungsphase |
| Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 0 | 4 (6,6) | 1 (1,8) | 4 (6,6) |
| SUE nach SOC und PT, n(%) | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 8 (13,1) | 0 | 8 (13,1) |
| SOC: Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 8 (13,1) | 0 | 8 (13,1) |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 3 (4,9) | 3 (4,9) | 1 (1,8) | 6 (9,8) |
| SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 0 | 3 (4,9) | 1 (1,8) | 4 (6,6) |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 1 (1,6) | 2 (3,3) | 1 (1,8) | 4 (6,6) |
| UESI, n (%) | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | | | | |
| jegliches UE | 0 | 23 (37,7) | 0 | 23 (37,7) |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 1 (1,6) | 0 | 1 (1,6) |
| SUE | 0 | 8 (13,1) | 0 | 8 (13,1) |
| Neurologische Toxizität | | | | |
| jegliches UE | 0 | 19 (31,1) | 0 | 19 (31,1) |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 3 (4,9) | 0 | 3 (4,9) |
| SUE | 0 | 3 (4,9) | 0 | 3 (4,9) |
| Infusionsbezogene Reaktion | | | | |
| jegliches UE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Makrophagenaktivierungssyndrom | | | | |
| jegliches UE | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | PILOT | | | |
|--|---------------|------------|----------------|---------------------------|
| | Vorbehandlung | Behandlung | Nachbehandlung | Gesamte Beobachtungsphase |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumorlysesyndrom | | | | |
| jegliches UE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Langer anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | | | | |
| jegliches UE | 0 | 18 (29,5) | 0 | 18 (29,5) |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 18 (29,5) | 0 | 18 (29,5) |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinaemie | | | | |
| jegliches UE | 0 | 4 (6,6) | 1 (1,8) | 5 (8,2) |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | | | | |
| jegliches UE | 5 (8,2) | 4 (6,6) | 1 (1,8) | 8 (13,1) |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 5 (8,2) | 4 (6,6) | 1 (1,8) | 8 (13,1) |
| SUE | 3 (4,9) | 3 (4,9) | 1 (1,8) | 6 (9,8) |
| Sekundare primare Malignitat | | | | |
| jegliches UE | 0 | 0 | 2 (3,5) | 2 (3,3) |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 1 (1,6) | 1 (1,6) |
| SUE | 0 | 0 | 2 (3,5) | 2 (3,3) |
| Autoimmunerkrankungen | | | | |
| jegliches UE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | PILOT | | | |
|--|---------------|------------|----------------|---------------------------|
| | Vorbehandlung | Behandlung | Nachbehandlung | Gesamte Beobachtungsphase |
| Datenschnitt: 24.09.2021; Safety-Population | | | | |
| Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) | | | | |

Tabelle 4-148: Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – TRANSCEND WORLD

| | TRANSCEND WORLD | | | |
|--|-----------------|------------|----------------|-------------------------|
| | Vorbehandlung | Behandlung | Nachbehandlung | Gesamte Behandlungszeit |
| N | 27 | 27 | 23 | 27 |
| UE-Gesamtraten, n(%) | | | | |
| jegliches UE | 24 (88,9) | 26 (96,3) | 7 (30,4) | 26 (96,3) |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 11 (40,7) | 25 (92,6) | 4 (17,4) | 25 (92,6) |
| SUE | 1 (3,7) | 8 (29,6) | 2 (8,7) | 10 (37,0) |
| Jegliche UE nach SOC und PT, n (%) | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 11 (40,7) | 14 (51,9) | 0 | 16 (59,3) |
| <i>Übelkeit</i> | 9 (33,3) | 3 (11,1) | 0 | 10 (37,0) |
| <i>Verstopfung</i> | 3 (11,1) | 3 (11,1) | 0 | 6 (22,2) |
| <i>Erbrechen</i> | 2 (7,4) | 2 (7,4) | 0 | 4 (14,8) |
| <i>Abdominalschmerz</i> | 1 (3,7) | 2 (7,4) | 0 | 3 (11,1) |
| <i>Diarrhoe</i> | 0 | 3 (11,1) | 0 | 3 (11,1) |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 13 (48,1) | 25 (92,6) | 5 (21,7) | 25 (92,6) |
| <i>Neutropenie</i> | 5 (18,5) | 22 (81,5) | 2 (8,7) | 22 (81,5) |
| <i>Anämie</i> | 7 (25,9) | 8 (29,6) | 0 | 13 (48,1) |
| <i>Thrombozytopenie</i> | 0 | 11 (40,7) | 2 (8,7) | 11 (40,7) |
| <i>Leukopenie</i> | 2 (7,4) | 5 (18,5) | 0 | 5 (18,5) |
| <i>Lymphopenie</i> | 4 (14,8) | 4 (14,8) | 3 (13,0) | 5 (18,5) |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 8 (29,6) | 16 (59,3) | 0 | 19 (70,4) |
| <i>Ermüdung</i> | 3 (11,1) | 1 (3,7) | 0 | 3 (11,1) |

| | TRANSCEND WORLD | | | |
|---|-----------------|------------|----------------|-------------------------|
| | Vorbehandlung | Behandlung | Nachbehandlung | Gesamte Behandlungszeit |
| <i>Ödem peripher</i> | 2 (7,4) | 5 (18,5) | 0 | 6 (22,2) |
| <i>Fieber</i> | 2 (7,4) | 10 (37,0) | 0 | 10 (37,0) |
| <i>Asthenie</i> | 1 (3,7) | 2 (7,4) | 0 | 3 (11,1) |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 3 (11,1) | 8 (29,6) | 1 (4,3) | 11 (40,7) |
| <i>Kopfschmerzen</i> | 1 (3,7) | 4 (14,8) | 0 | 5 (18,5) |
| SOC: Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 14 (51,9) | 0 | 14 (51,9) |
| <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> | 0 | 13 (48,1) | 0 | 13 (48,1) |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 1 (3,7) | 7 (25,9) | 2 (8,7) | 9 (33,3) |
| <i>Harnwegsinfektion durch Escherichia</i> | 0 | 3 (11,1) | 0 | 3 (11,1) |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 4 (14,8) | 7 (25,9) | 0 | 7 (25,9) |
| <i>Hypokaliämie</i> | 2 (7,4) | 3 (11,1) | 0 | 3 (11,1) |
| <i>Hypophosphatämie</i> | 1 (3,7) | 3 (11,1) | 0 | 3 (11,1) |
| SOC: Untersuchungen | 1 (3,7) | 6 (22,2) | 0 | 6 (22,2) |
| SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 1 (3,7) | 3 (11,1) | 1 (4,3) | 5 (18,5) |
| SOC: Gefäßerkrankungen | 2 (7,4) | 4 (14,8) | 0 | 5 (18,5) |
| <i>Hypertonie</i> | 1 (3,7) | 3 (11,1) | 0 | 3 (11,1) |
| SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 1 (3,7) | 3 (11,1) | 0 | 4 (14,8) |
| SOC: Psychiatrische Erkrankungen | 1 (3,7) | 3 (11,1) | 0 | 4 (14,8) |
| SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 0 | 4 (14,8) | 0 | 4 (14,8) |
| SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 1 (3,7) | 2 (7,4) | 0 | 3 (11,1) |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des | 0 | 3 (11,1) | 0 | 3 (11,1) |

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

| | TRANSCEND WORLD | | | |
|--|-----------------|------------|----------------|-------------------------|
| | Vorbehandlung | Behandlung | Nachbehandlung | Gesamte Behandlungszeit |
| Brustraums und Mediastinums | | | | |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, n (%) | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 10 (37,0) | 25 (92,6) | 3 (13,0) | 25 (92,6) |
| <i>Neutropenie</i> | 3 (11,1) | 22 (81,5) | 1 (4,3) | 22 (81,5) |
| <i>Anämie</i> | 4 (14,8) | 7 (25,9) | 0 | 9 (33,3) |
| <i>Thrombozytopenie</i> | 0 | 6 (22,2) | 1 (4,3) | 7 (25,9) |
| <i>Lymphopenie</i> | 4 (14,8) | 3 (11,1) | 2 (8,7) | 5 (18,5) |
| <i>Leukopenie</i> | 1 (3,7) | 4 (14,8) | 0 | 4 (14,8) |
| <i>Febrile Neutropenie</i> | 0 | 1 (3,7) | 1 (4,3) | 2 (7,4) |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 0 | 3 (11,1) | 0 | 3 (11,1) |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0 | 2 (7,4) | 0 | 2 (7,4) |
| SOC: Untersuchungen | 0 | 2 (7,4) | 0 | 2 (7,4) |
| SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 1 (3,7) | 1 (3,7) | 0 | 2 (7,4) |
| SOC: Gefäßerkrankungen | 0 | 2 (7,4) | 0 | 2 (7,4) |
| SUE nach SOC und PT, n (%) | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0 | 3 (11,1) | 0 | 3 (11,1) |
| SOC: Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 2 (7,4) | 0 | 2 (7,4) |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 1 (3,7) | 2 (7,4) | 1 (3,7) | 3 (11,1) |
| SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte SOC: Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 1 (3,7) | 1 (3,7) | 0 | 2 (7,4) |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 0 | 2 (7,4) | 0 | 2 (7,4) |
| UESI, n (%) | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | | | | |

| | TRANSCEND WORLD | | | |
|---|------------------------|-------------------|-----------------------|--------------------------------|
| | Vorbehandlung | Behandlung | Nachbehandlung | Gesamte Behandlungszeit |
| jegliches UE | 0 | 13 (48,1) | 0 | 13 (48,1) |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE | 0 | 1 (3,7) | 0 | 1 (3,7) |
| Neurologische Toxizität | | | | |
| jegliches UE | 0 | 4 (14,8) | 0 | 4 (14,8) |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 1 (3,7) | 0 | 1 (3,7) |
| SUE | 0 | 2 (7,4) | 0 | 2 (7,4) |
| Infusionsbezogene Reaktion | | | | |
| jegliches UE | 0 | 1 (3,7) | 0 | 1 (3,7) |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Makrophagenaktivierungssyndrom | | | | |
| jegliches UE | 0 | 1 (3,7) | 0 | 1 (3,7) |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 1 (3,7) | 0 | 1 (3,7) |
| SUE | 0 | 1 (3,7) | 0 | 1 (3,7) |
| Tumorlysesyndrom | | | | |
| jegliches UE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | | | | |
| jegliches UE | 0 | 5 (18,5) | 0 | 5 (18,5) |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 5 (18,5) | 0 | 5 (18,5) |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinaemie | | | | |
| jegliches UE | 0 | 1 (3,7) | 0 | 1 (3,7) |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | | | | |
| jegliches UE | 0 | 3 (11,1) | 0 | 3 (11,1) |

| | TRANSCEND WORLD | | | |
|---|-----------------|------------|----------------|-------------------------|
| | Vorbehandlung | Behandlung | Nachbehandlung | Gesamte Behandlungszeit |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 3 (11,1) | 0 | 3 (11,1) |
| SUE | 0 | 1 (3,7) | 0 | 1 (3,7) |
| Zweiter Primärtumor | | | | |
| jegliches UE | 0 | 1 (3,7) | 0 | 1 (3,7) |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 1 (3,7) | 0 | 1 (3,7) |
| SUE | 0 | 1 (3,7) | 0 | 1 (3,7) |
| Autoimmunerkrankungen | | | | |
| jegliches UE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Datenschnitt: 02.03.2022; Safety-Population Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) | | | | |

Die Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD zeigen das gut handhabbare Sicherheitsprofil von Liso-Cel. Vor allem die geringe Anzahl an schweren (CTCAE Grad ≥ 3) und schwerwiegenden Zytokin-Freisetzungssyndromen sowie der geringen Anzahl an Neurologischer Toxizität bestätigen die Ergebnisse der Studie TRANSFORM und zeigen, dass Liso-Cel eine bessere Verträglichkeit hinsichtlich der sonst üblich erwarteten UE von CAR-T-Zelltherapeutika aufweist.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1) sind die Ergebnisse der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2 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.

Nicht zutreffend.

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).

Studie PILOT

- Publikation [91]
- Studienbericht [88]
- Studienregistereinträge [89, 90]

Studie TRANSCEND WORLD

- Publikation [98]
- Studienbericht [92]
- Studienregistereinträge [93-95]

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.

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Liso-Cel bei der Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, bewertet. Der Zusatznutzen wird gegenüber der zVT Axicabtagen-Ciloleucel abgeleitet. Da der frühere Therapiestandard (SoC) – Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT – vom G-BA im Jahr 2021 als zweckmäßig betrachtet wurde und mit der pivotalen Studie TRANSFORM direkt vergleichende Evidenz hierzu vorliegt, wird neben dem Vergleich von Liso-Cel mit Axicabtagen-Ciloleucel ergänzend ein Vergleich von Liso-Cel mit Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT (SoC) dargestellt.

Bei der Studie TRANSFORM handelt es sich um eine RCT, die der Evidenzstufe Ib zuzuordnen ist. Durch das offene Studiendesign, was in der Indikation aufgrund der unterschiedlichen Therapie- und Darreichungsformen der Vergleichsarme unumgänglich ist, kann eine Einschränkung der Aussagesicherheit für die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten nicht ausgeschlossen werden. Für die anderen Endpunkte, insbesondere das Gesamtüberleben, das EFS und die schweren sowie schwerwiegenden UE, ist die Möglichkeit einer Verzerrung durch das offene Studiendesign aufgrund der objektiven Messbarkeit bzw. der ausreichend standardisierten Erhebung der Endpunkte gering. Für den Endpunkt Gesamtüberleben besteht die Möglichkeit einer Verzerrung durch die zum Zeitpunkt des Datenschnitts bereits hohe Rate an Crossover aus dem Kontrollarm zu Liso-Cel. Das Ausmaß der Verzerrung wurde durch mehrere im Studienprotokoll geplante Sensitivitätsanalysen untersucht und wird im Rahmen der Interpretation der Ergebnisse diskutiert. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial der Studie TRANSFORM als niedrig einzustufen und die Studie ist geeignet, um Ergebnisse mit hoher Aussagesicherheit zu liefern. Zudem sind die Ergebnisse der Studie TRANSFORM vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf validen Endpunkten, wie detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs, der adjustiert über einen gemeinsamen Brückenkomparator durchgeführt wurde, lassen trotz der mit einem solchen Vergleich verbundenen Limitationen Nutzensaussagen mit hoher Aussagesicherheit zu, werden durch konsistente Ergebnisse aus einer anchored MAIC-Analyse gestützt und sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die für den adjustierten indirekten Vergleich notwendigen Voraussetzungen an die Strukturgleichheit wurden überprüft. Die Studien TRANSFORM und ZUMA-7 (ebenfalls eine RCT, die der Evidenzstufe Ib zuzuordnen ist) sind hinsichtlich der Studiencharakteristika und Endpunkterhebung im Allgemeinen vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Unterschiede in den Studienparametern, wie etwa die Möglichkeit des

Crossovers und der Bridging-Therapie, sowie Unterschiede in der Beobachtungszeit und den Patientencharakteristika wurden im vorliegenden Dossier diskutiert und insgesamt als gering bewertet und führen nicht dazu die Ähnlichkeitsannahme grundsätzlich infrage zu stellen. Gestützt wird diese Einschätzung durch die Konsistenz der Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs nach Bucher und der anchored MAIC-Analyse, mit der durch das vorgeschaltete Matching und die Gewichtung der Ergebnisse eine Balance der Patientenpopulationen hinsichtlich relevanter prognostischer Faktoren hergestellt wurde.

Die einarmigen Studien PILOT und TRANSCEND WORLD sind der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zuzuordnen. Diese Studien wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens rein deskriptiv betrachtet und dienten als supportive Evidenz zu Liso-Cel für das vorliegende AWG.

Insgesamt wird im vorliegenden Dossier eine breite Evidenzgrundlage zu Liso-Cel vorgelegt, sodass valide Schlussfolgerungen mit einer hohen Aussagekraft zum Zusatznutzen getroffen werden können. Die pivotale Studie TRANSFORM wird von der EMA für das vorliegende AWG als Hauptstudie angesehen und dient somit als geeignete Evidenz für alle Patient:innen im AWG von Liso-Cel; supportiv wird diese Evidenz durch die Studien TRANSCEND WORLD und PILOT gestützt. Die Aussagekraft der Nachweise im vorliegenden Dossier wird für alle Patient:innen im AWG von Liso-Cel mit Hinweis bewertet.

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.

Im Folgenden wird der Zusatznutzen von Liso-Cel, einschließlich dessen Ausmaßes, für erwachsene Patient:innen mit einem DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, dargestellt. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der VerfO des G-BA festgelegten Endpunktkategorien.

Der Zusatznutzen von Liso-Cel wird gegenüber SoC auf der Grundlage der Evidenz aus der Studie TRANSFORM und gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel auf der Grundlage der Evidenz aus dem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher, unter Verwendung der Studien TRANSFORM und ZUMA-7 sowie der anchored und unanchored MAIC-Analyse dieser beiden Studien abgeleitet.

Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT (SoC)

Die folgende Tabelle 4-149 stellt zusammenfassend die wesentlichen Studienergebnisse der Studie TRANSFORM zu den Endpunkten dar, die für die Ableitung des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber SoC herangezogen werden.

Tabelle 4-149: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT) auf der Grundlage der Studie TRANSFORM

| Endpunkt | Liso-Cel vs. SoC (TRANSFORM) Patient:innen mit Ereignis, n/N (%) Effektschätzer [95-%-KI] p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT) |
|---|---|---|
| Mortalität^a | | |
| Gesamtüberleben (ITT-Analyse) | 28/92 (30,4) vs. 38/92 (41,3) HR: 0,724 [0,443; 1,183] 0,1974 | nicht quantifizierbar |
| Gesamtüberleben (adjustiert, Two-stage-Weibull-Modell) | 28/92 (30,4) vs. 38/92 (41,3) HR: 0,415 [0,251; 0,6860] 0,0006 | |
| Gesamtüberleben (adjustiert, RPSFT-Modell) | 28/92 (30,4) vs. 31/92 (33,7) HR: 0,279 [0,145; 0,537] 0,0001 | |
| Morbidität^a | | |
| Ereignisfreies Überleben | 44/92 (47,8) vs. 71/92 (77,2) | erheblich |

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

| Endpunkt | Liso-Cel vs. SoC (TRANSFORM) Patient:innen mit Ereignis, n/N (%) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT) |
|--|--|---|
| | HR: 0,356 [0,243; 0,522] < 0,0001 | |
| Modifiziertes Ereignisfreies Überleben | 57/92 (62,0) vs. 79/92 (85,9) HR: 0,431 [0,304; 0,611] < 0,0001 | erheblich |
| Progressionsfreies Überleben | 37/92 (40,2) vs. 52/92 (56,5) HR: 0,400 [0,261; 0,615] < 0,0001 | erheblich |
| Gesamtansprechen | 80/92 (87,0) vs. 45/92 (48,9) RR: 1,74 [1,40; 2,16] < 0,0001 | erheblich |
| Rate des kompletten Ansprechens | 68/92 (73,9) vs. 40/92 (43,5) RR: 1,66 [1,30; 2,13] < 0,0001 | erheblich |
| Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 | Es liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vor | nicht belegt |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) | Es liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vor | nicht belegt |
| Lebensqualität^a | | |
| Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 | Es liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vor | nicht belegt |
| Lebensqualität (FACT-LymS) | Es liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vor | nicht belegt |
| Verträglichkeit – UE-Gesamtraten^b | | |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 85/92 (92,4) vs. 81/91 (89,0) HR: 1,172 [0,856; 1,606] 0,3216 | nicht belegt |
| SUE | 44/92 (47,8) vs. 45/91 (49,5) HR: 0,890 [0,582; 1,364] 0,5936 | |
| Verträglichkeit – ausgewählte UESI^b | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom (als jegliches UE) | 45/92 (48,9) vs. 0/91 HR: N. B. | nicht belegt |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom (als schwereres UE, CTCAE Grad ≥ 3) | 1/92 (1,1) vs. 0/91 HR: N. B. | |

| Endpunkt | Liso-Cel vs. SoC (TRANSFORM) Patient:innen mit Ereignis, n/N (%) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT) |
|--|---|--|
| Zytokin-Freisetzungssyndrom (als SUE) | 12/92 (13,0) vs. 0/91 HR: N. B. | |
| Neurologische Toxizität (als jegliches UE) | 59/92 (64,1) vs. 57/91 (62,6) HR: 1,070 [0,735; 1,557] 0,7253 | |
| Neurologische Toxizität (als schweres UE, CTCAE Grad ≥ 3) | 12/92 (13,0) vs. 8/91 (8,8) HR: 2,060 [0,719; 5,902] 0,1782 | |
| Neurologische Toxizität (als SUE) | 5/92 (5,4) vs. 5/91 (5,5) HR: 1,521 [0,362; 6,394] 0,5673 | |
| Infektionen (als schwere UE, CTCAE Grad ≥ 3) | 14/92 (15,2) vs. 19/91 (20,9) HR: 0,622 [0,305; 1,267] 0,1907 | |
| Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3 , als SUE) | 10/92 (10,9) vs. 13/91 (14,3) HR: 0,638 (0,270; 1,508) 0,3054 | |
| <p>a: Die Auswertung der Endpunkte zur Mortalität und Morbidität sowie die Responderanalysen der dargestellten Patientenfragebögen erfolgte auf Grundlage der ITT-Population</p> <p>b: Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte auf Grundlage der Safety-Population</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; RPSFT: Rank-preserving structural failure time; RR: Relatives Risiko; SoC: Therapiestandard (Standard of Care); SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p> | | |

Mortalität

In der Intention-to-treat (ITT)-Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Liso-Cel und SoC. Der Effektschätzer weist allerdings einen numerischen Trend zugunsten von Liso-Cel auf (HR [95%-KI]: 0,724 [0,443; 1,183]; $p = 0,1974$). Die 18-Monats-Überlebensrate im Liso-Cel-Arm lag bei 73,1 % und im Kontrollarm bei 60,6 %.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war ein bedeutender Anteil der Patient:innen (66,3 %) aus dem Kontrollarm in den Liso-Cel-Arm gewechselt. Der Behandlungseffekt für das Gesamtüberleben ist somit nicht mehr unverzerrt schätzbar. Dieser hohe Anteil an Crossover-Patient:innen führt mutmaßlich zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts von Liso-Cel.

In den geplanten Sensitivitätsanalysen, die die Auswirkungen des Crossovers berücksichtigen, zeigte sich dementsprechend jeweils ein deutlicher, statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Liso-Cel gegenüber SoC: Im Two-stage-Weibull-Modell lag das **HR** bei **0,415 [95-%-KI: 0,251; 0,6860]**; **p = 0,0006**, im RPSFT-Modell bei **0,279 [95-%-KI: 0,145; 0,537]**; **p = 0,0001**.

In Anbetracht der Größe des Effekts in den adjustierten Analysen, lässt sich trotz der Unsicherheit bzgl. der Richtigkeit der den Verfahren zugrundeliegenden Annahmen in der Gesamtschau ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber SoC ableiten, dessen Ausmaß jedoch **nicht quantifizierbar** ist.

Morbidität

Die Morbidität wurde in der Studie TRANSFORM anhand des EFS, Progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS), Ansprechens, der Symptomatik (anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)) und des Gesundheitszustands (mittels EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D-VAS)) untersucht. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten, bedingt durch strukturelle Schwierigkeiten hinsichtlich eines restriktiven Zuganges zur Befragung aufgrund von COVID-19 und des hohen Verzerrungspotenzials durch das offene Studiendesign, werden die Fragebögen lediglich ergänzend dargestellt.

Der Endpunkt EFS ist zusammengesetzt aus den Einzelkomponenten Tod, fortschreitende Erkrankung (progressive disease, PD), Ausbleiben des Ansprechens bis Woche 9 und Beginn einer NAT aufgrund von Wirksamkeitsbedenken. In der vorliegenden Indikation und mit dem kurativen Potenzial von Liso-Cel ist der Endpunkt in dieser Operationalisierung als patientenrelevant zu betrachten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4), da er das Scheitern des kurativen Therapieansatzes vollumfänglich abbildet.

Bei 47,8 % der Patient:innen im Liso-Cel Arm und 77,2 % der Patient:innen im SoC Arm traten EFS-Ereignisse auf. Der Anteil war im Liso-Cel Arm somit um ca. 29 Prozentpunkte niedriger. Es liegt damit ein **erheblicher**, statistisch signifikanter Vorteil im EFS für Liso-Cel im Vergleich zum SoC vor (**HR = 0,356 [95-%-KI: 0,243; 0,522]**, **p < 0,0001**). Das Risiko für ein EFS-Ereignis kann durch Liso-Cel um ca. **64 %** reduziert werden. Eine ergänzende Analyse zum modifizierten EFS (mEFS), in der nur das CR als Ansprechen gewertet wurde, bestätigt diesen deutlichen Vorteil für Liso-Cel (**HR = 0,431 [95-%-KI: 0,304; 0,611]**, **p < 0,0001**).

Ebenso liegen **erhebliche**, statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Liso-Cel für das PFS (**HR = 0,400 [95-%-KI: 0,261; 0,615]**, **p < 0,0001**), das Gesamtansprechen (**RR = 1,74 [95-%-KI: 1,40, 2,16]**, **p < 0,0001**) und die Rate des kompletten Ansprechens (**RR = 1,66 [95-%-KI: 1,30, 2,13]**, **p < 0,0001**) vor.

Die Auswertung zur Symptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30) und zum Gesundheitszustand (anhand des EQ-5D-VAS) zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Liso-Cel und SoC. Die Ergebnisse der Fragebögen sind aufgrund der beschriebenen strukturellen

Restriktionen und des offenen Studiendesigns hoch verzerrt und werden daher nur ergänzend betrachtet.

In der Gesamtschau liegt aufgrund der deutlichen, statistisch signifikanten Vorteile von Liso-Cel gegenüber SoC im EFS, PFS und im Ansprechen ein **erheblicher Zusatznutzen** in der Endpunktkategorie Morbidität von Liso-Cel gegenüber SoC vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 und anhand des Fragebogens FACT-LymS liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel vor. Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber SoC in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist damit nicht belegt.

Verträglichkeit

Die Gesamtrate der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (UE) ist zwischen Liso-Cel und SoC vergleichbar. Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) zeigen sich Unterschiede bezüglich des unter Liso-Cel-Behandlung auftretenden Zytokin-Freisetzungssyndroms und länger anhaltender Zytopenien vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3 . Beim Zytokin-Freisetzungssyndrom und den länger anhaltenden Zytopenien handelt es sich um für alle CAR-T-Zelltherapien bekannte Nebenwirkungen dieser Behandlungsform. Die länger anhaltenden Zytopenien vom CTCAE Grad ≥ 3 reduzierten sich jedoch für die Mehrheit der Patient:innen innerhalb von ca. 2 Monaten nach der Infusion auf Grad ≤ 2 und führten zudem nicht zu einer höheren Rate an schweren Infektionen. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist gut handhabbar. Infektionen und Neurologische Toxizität, als weitere charakteristische UESI einer CAR-T-Zelltherapie, traten in beiden Behandlungsarmen etwa gleichhäufig auf.

Insbesondere das schwerwiegende und schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) Zytokin-Freisetzungssyndrom trat in der Studie TRANSFORM im Liso-Cel-Arm lediglich bei 13,0 % bzw. 1,1 % der Patient:innen auf. Auch die schwerwiegende und schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) Neurologische Toxizität trat mit 5,4 % bzw. 13,0 % selten auf. Werden ergänzend die Gesamtraten der aufgetretenen schweren und schwerwiegenden UE sowie die charakteristischen UESI der CAR-T-Zelltherapie in den Studien PILOT und TRANS-CEND WORLD betrachtet, bestätigen diese die Ergebnisse der Studie TRANSFORM zur Verträglichkeit von Liso-Cel. Insgesamt zeigt sich für Liso-Cel ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares, bekanntes und gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches CAR-T-Zelltherapie charakteristische Nebenwirkungen umfasst, die jedoch überwiegend reversibel und nicht dauerhaft waren.

In der Gesamtschau ist damit ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber SoC für die Endpunktkategorie Verträglichkeit nicht belegt.

Zusammenfassende Bewertung von Liso-Cel gegenüber Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT (SoC)

In Anbetracht der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs sowie der vorgelegten Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit ergibt sich in der **Gesamtschau** ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT (SoC).

Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel

Die folgende Tabelle 4-150 stellt zusammenfassend die wesentlichen Studienergebnisse zu den Endpunkten dar, die in den Studien TRANSFORM und ZUMA-7 erhoben wurden und für die Ableitung des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel herangezogen werden.

Tabelle 4-150: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel auf Grundlage eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher sowie einer MAIC-Analyse der Studien TRANSFORM vs. ZUMA-7

| Endpunkt | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel (TRANSFORM vs. ZUMA-7) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Axicabtagen- Ciloleucel |
|--|--|---|
| Mortalität^a | | |
| Gesamtüberleben | HR: 1,023 [0,570; 1,835] 0,9403 | nicht belegt |
| Morbidität^a | | |
| Ereignisfreies Überleben | HR: 0,877 [0,536; 1,434] 0,6004 | nicht belegt |
| Progressionsfreies Überleben | HR: 0,816 [0,488; 1,367] 0,4401 | |
| Gesamtansprechen | RR: 1,073 [0,815; 1,411] 0,6167 | |
| Rate des kompletten Ansprechens | RR: 0,847 [0,595; 1,207] 0,3593 | |
| Verträglichkeit – UE-Gesamtraten^b | | |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) | RR: 0,949 [0,838; 1,074] 0,4056 | nicht belegt |
| SUE | RR: 0,887 [0,611; 1,286] 0,5257 | |
| Verträglichkeit – ausgewählte UESI^b | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom (als jegliches UE) ^c | OR: 0,09 [0,04; 0,18] < 0,0001 | beträchtlich |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom (als schweres UE, CTCAE Grad ≥ 3) ^c | OR: 0,09 [0,01; 0,75] 0,0257 | |

| Endpunkt | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel (TRANSFORM vs. ZUMA-7) Effektschätzer [95-%-KI] p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Axicabtagen- Ciloleucel |
|---|---|--|
| Zytokin-Freisetzungssyndrom (als SUE) ^c | nicht berechnet | |
| Neurologische Toxizität (als jegliches UE) | RR: 0,335 [0,225; 0,498] < 0,0001 | erheblich |
| Neurologische Toxizität (als schweres UE, CTCAE Grad ≥ 3) | RR: 0,042 [0,005; 0,358] 0,0038 | |
| Neurologische Toxizität (als SUE) | RR: 0,029 [0,003; 0,298] 0,0028 | |
| Infektionen (als schwere UE, CTCAE Grad ≥ 3) | RR: 0,584 [0,251; 1,356] 0,2105 | nicht belegt |
| Infektionen (als jegliches UE und SUE) | Für die ZUMA-7 nicht dokumentiert und daher nicht vergleichbar. | |
| <p>a: Die Auswertung der Endpunkte zur Mortalität und Morbidität erfolgte auf Grundlage der ITT-Populationen b: Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte auf Grundlage den Safety-Populationen c: Dieses UESI wurde mit der unanchored MAIC-Analyse ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.6)</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse, UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p> | | |

Mortalität

Der indirekte Vergleich der ITT-Analysen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel im Gesamtüberleben. Es kann somit von einem vergleichbarem Gesamtüberleben von Patient:innen nach Behandlung mit Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel ausgegangen werden.

Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ist hinsichtlich der Mortalität damit nicht belegt.

Morbidität

Die Morbidität wurde im indirekten Vergleich von Liso-Cel (TRANSFORM) und Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-7) hinsichtlich des EFS, PFS sowie des Gesamtansprechens und der Rate des kompletten Ansprechens verglichen. Sowohl Liso-Cel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zeigen dabei deutliche Vorteile gegenüber dem gemeinsamen Brückenkompator SoC (siehe vorherigen Abschnitt). Der Vergleich von Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel hinsichtlich des EFS, PFS, Gesamtansprechens und der Rate des kompletten Ansprechens zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede, was auf eine ähnliche Wirksamkeit hindeutet.

Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ist somit hinsichtlich der Morbidität nicht belegt.

Verträglichkeit

Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel zeigen im Hinblick auf die Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden UE eine vergleichbare Verträglichkeit. Allerdings treten die charakteristischen UESI für CAR-T-Zelltherapien unter Liso-Cel deutlich seltener auf als unter Axicabtagen-Ciloleucel. Im indirekten Vergleich von Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für das Zytokin-Freisetzungssyndrom und die Neurologische Toxizität: So kann in der MAIC-Analyse gezeigt werden, dass das Risiko für das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (jeglichen Schweregrades) (**OR = 0,09 [95-%-KI: 0,04; 0,18], p < 0,0001**), sowie eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms (**OR = 0,09 [95-%-KI: 0,01; 0,75], p < 0,0257**) durch Liso-Cel statistisch signifikant jeweils um **91 %** reduziert werden. Ebenso reduziert Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel das Risiko für das Auftreten von jeglicher, schwerer und schwerwiegender Neurologischer Toxizität statistisch signifikant, gemessen an den hier berichteten RR, um **66,5 %**, **95,8 %** bzw. **97,1 %** (**RR = 0,335 [95-%-KI: 0,225; 0,498], p < 0,0001**; **RR = 0,042 [95-%-KI: 0,005; 0,358], p = 0,0038**; **RR = 0,029 [95-%-KI: 0,003; 0,298], p = 0,0028**).

Aufgrund der deutlichen Vorteile von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel beim Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndroms und der Neurologischen Toxizität, die jeweils relevante UE bei der Behandlung mit CAR-T-Zellen darstellen, besteht bezüglich dieser Endpunkte ein **beträchtlicher** bzw. **erheblicher** Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel.

Zusammenfassende Bewertung von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel

In Anbetracht der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs sowie der vorgelegten Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit ergibt sich in der **Gesamtschau** ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das AWG von Liso-Cel umfasst erwachsene Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, durch eine extrem schlechte Prognose gekennzeichnet sind, und in der Regel an ihrer Erkrankung versterben [1]. Frühere therapeutische Möglichkeiten vor Einführung der CAR-T-Zellen für dieses Patientenkollektiv waren hinsichtlich ihrer Wirksamkeit begrenzt und zeigten in der Regel nur niedrige Ansprechraten [2]. Entsprechend war die Chance auf Kuration sehr begrenzt. Für diese schwer zu behandelnden Hochrisikopatient:innen mit primärer Refraktärität bzw. Rezidiv innerhalb von 12 Monaten war u. a. eine Drei-Jahres-Überlebensrate von nur 39 % erwartbar und für Patient:innen mit besonders schlechter Prognose ein medianes Gesamtüberleben von nur 3 – 6 Monaten [2-4].

Mit Liso-Cel steht diesen Hochrisikopatient:innen jetzt eine hochwirksame Therapieoption mit kurativem Potenzial und einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil mit für eine CAR-T-

Zelltherapie charakteristischen Nebenwirkungen, die jedoch überwiegend reversibel und nicht dauerhaft waren, zur Verfügung, die auch in einer breiten Patientenpopulation unabhängig von der Eignung für eine autoSZT eingesetzt werden kann.

Ein Zusatznutzen von Liso-Cel besteht sowohl gegenüber Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT (SoC) als auch gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel. Gegenüber SoC zeigt sich die signifikant verbesserte Wirksamkeit von Liso-Cel im Endpunkt EFS, der über die Ereignisse Tod, PD, Ausbleiben des Ansprechens und Beginn einer NAT erhoben wird. Die Einzelkomponenten des EFS-Endpunkts bilden das Scheitern des kurativen Therapieansatzes vollumfänglich ab; insofern ist der Endpunkt in der vorliegenden Indikation patientenrelevant. Das Risiko für ein EFS-Ereignis und damit für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes kann durch Liso-Cel im Vergleich zum SoC um ca. **64 %** und damit **erheblich** reduziert werden. Für das PFS und das Ansprechen bestehen ebenfalls **erhebliche** Vorteile zugunsten von Liso-Cel.

Die Gesamtrate der schweren UE und SUE ist zwischen Liso-Cel und SoC vergleichbar. Bei den für die CAR-T-Zelltherapien charakteristischen UESI, die im AWG und bei der Therapie besonders relevant sind, zeigen sich zwischen Liso-Cel und SoC Unterschiede bezüglich des unter Liso-Cel-Behandlung auftretenden Zytokin-Freisetzungssyndroms und länger anhaltenden Zytopenien vom CTCAE Grad ≥ 3 . Beim Zytokin-Freisetzungssyndrom handelt es sich um eine für alle CAR-T-Zelltherapien bekannte Nebenwirkung dieser Behandlungsform. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist jedoch gut handhabbar. Infektionen und Neurologische Toxizität, als weitere charakteristische UESI einer CAR-T-Zelltherapie, traten in beiden Behandlungsarmen etwa gleichhäufig auf. Das gut handhabbare Sicherheitsprofil von Liso-Cel wird von der Auswertung der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD unterstützt, wodurch sich für Liso-Cel insgesamt ein erwartbares und gut handhabbares Sicherheitsprofil ableiten lässt.

Vergleiche zur Wirksamkeit von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel zeigen keine signifikanten Unterschiede, was auf eine ähnliche Wirksamkeit hindeutet. Statistisch signifikante Unterschiede bestehen aber sehr wohl bei den Auswertungen zur Verträglichkeit. Beim Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndroms (jegliches und schweres) und der Neurologischen Toxizität (jegliche, schwerwiegende und schwere) zeigen sich deutliche, statistisch signifikante Vorteile von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel vom Ausmaß **beträchtlich** bzw. **erheblich** mit einer Risikoreduktion bzw. Reduktion der Wahrscheinlichkeit für diese UESI zwischen ca. **67 %** bis **91 %**.

Insgesamt entsprechen die beobachteten Effekte durch das verbesserte Sicherheitsprofil bei vergleichbarer Wirksamkeit, unabhängig von einer Eignung für eine autoSZT, gegenüber der zVT Axicabtagen-Ciloleucel einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Aus diesem Grund besteht für alle Patient:innen im AWG in der **Gesamtschau** ein **Hinweis** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Liso-Cel **gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel**. Zusätzlich zeigt Liso-Cel eine sehr gute Wirksamkeit im direkten Vergleich gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT),

woraus sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Liso-Cel **gegenüber Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT** ergibt.

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 4-151: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|
| Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. | Gegenüber Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT (SoC): beträchtlich Gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel: nicht quantifizierbar |
| Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelligem B-Zell-Lymphom, HGBCL: Hochmalignem B-Zell-Lymphom, PMBCL: primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom, FL3B: follikulärem Lymphom Grad 3B, HDCT: Hochdosischemotherapie, autoSZT: autologe Stammzelltherapie | |

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.

Gemäß der aktuellsten Leitlinie sollten Patient:innen mit einem DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, eine CAR-T-Zelltherapie (Axicabtagen-Ciloleucel oder Liso-Cel) erhalten [6]. Somit sollte für alle Patient:innen, welche primär refraktär sind oder ein frühes Rezidiv erleiden, die Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie in Betracht gezogen werden. Folglich umfasst die zVT für das vorliegende Dossier Axicabtagen-Ciloleucel. Da keine Studien vorliegen, die Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel direkt vergleichen, wurde im vorliegenden Dossier ein indirekter Vergleich durchgeführt. Die Eignung der Studien wird detailliert in den Abschnitten 4.2.5.6, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3 dargelegt.

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.

Die einarmigen Phase II-Studien PILOT und TRANSCEND WORLD untersuchten die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liso-Cel bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, HGBCL und FL3B, die laut den Studienprotokollen nicht für eine autoSZT infrage kamen. Diese Studien wurden im Kontext des Zulassungsverfahrens nur deskriptiv betrachtet und dienten als supportive Evidenz.

Die beiden Studien PILOT und TRANSCEND WORLD werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt, um die Ergebnisse der Studie TRANSFORM sowie des indirekten Vergleichs der Studie TRANSFORM vs. ZUMA-7 zu stützen und um eine möglichst breite Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzes von Liso-Cel zu schaffen.

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.

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.

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 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. Coiffier B, Sarkozy C (2016): Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? Hematology Am Soc Hematol Educ Program; 2016(1):366-78.

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.

2. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. (2017): Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*; 130(16):1800-8.
3. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. (2010): Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*; 28(27):4184-90.
4. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. (2017): Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant*; 52(2):216-21.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2022): BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 12.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2023): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - B-Cell Lymphomas Version 3.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>.
7. Kite Pharma EU E.V. (2018): Fachinformation Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®). ; Fachinformation. Stand: Oktober 2022 [Zugriff: 25.10.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. EUnetHTA 21 (2022): Methods Guideline D4.3.2 DIRECT AND INDIRECT COMPARISONS. [Zugriff: 05.04.2023]. URL: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2022/08/EUnetHTA-21-Deliverable-D4.3.2-Methodological-Guideline-on-Direct-and-indirect-comparisons-V1.0.pdf>.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2023): Non-interventional Study Technical Report for Study CA082-074 INDIRECT TREATMENT COMPARISON OF LISOCABTAGENE MARALEUCEL (LISO-CEL) AND AXICABTAGENE CILOLEUCEL (AXI-CEL) FOR SECOND-LINE TREATMENT OF TRANSPLANT INTENDED PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY LARGE B-CELL LYMPHOMA.
10. European Medicines Agency (EMA) (2019): Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.6) Stand: 05. Januar 2019. [Zugriff: 22.06.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf.
11. Food and Drug Administration (FDA) (2018): Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry [Zugriff: 30.09.2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (2022): Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie ICD10: C83.3. Stand: Juli 2022. [Zugriff: 25.10.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
13. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) (2019): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 30.09.2022]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden – Version 7.0 vom 06.12.2022. [Zugriff: 07.12.2022]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_entwurf-fuer-version-7.pdf.
15. Assouline S, Wiesinger A, Spooner C, Jovanović J, Schlueter M (2022): Validity of event-free survival as a surrogate endpoint in haematological malignancy: Review of the literature and health technology assessments. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*;103711.
16. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. (2014): Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *Journal of clinical oncology*; 32(31):3490-6.
17. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshta KM, Kuliczowski K, et al. (2017): Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*; 35(5):544-51.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden - Tisagenlecleucel (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530). [Zugriff: 21.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3675/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-530.pdf.
19. Grosse J, Hellwig D (2022): PET/CT zur Beurteilung des Therapieansprechens bei aggressiven Lymphomen. *Angewandte Nuklearmedizin*; 45(01):20-7.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschlusse des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)). [Zugriff: 05.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7107/2020-12-03_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-564_TrG.pdf.
21. European Medicines Agency (EMA) (2017): Scientific Advice – JCAR017 – EMA/CHMP/SAWP/807614/2017 – VERTRAULICH.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-347 Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung des rezidierten oder refraktären großzelligem B-Zell-Lymphom. 14.02.2022. 2022.
23. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) (2022): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Stand: 31.10.2022. [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-038OL.html>.
24. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. (2014): Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*; 32(27):3059-68.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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 Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom,

- Kombination mit Bendamustin und Rituximab). [Zugriff: 03.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6796/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_TrG.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): 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 Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf, Melanom, adjuvante Therapie). [Zugriff: 03.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7845/2021-09-16_AM-RL-XII_Nivolumab_D-668_TrG.pdf.
 27. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. (2004): Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*; 91(3):504-11.
 28. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. (2014): Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Economics Review*; 4(1):2.
 29. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M, et al. (2018): Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol*; 29(8):1822-7.
 30. Costa LJ, Maddocks K, Epperla N, Reddy NM, Karmali R, Umyarova E, et al. (2017): Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. *American Journal of Hematology*; 92(2):e24615.
 31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): 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 - Pertuzumab (Vorgangsnummer 2013-04-01-D-057). [Zugriff: 21.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2513/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_TrG.pdf.
 32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Axicabtagen-Ciloleucel (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-406). [Zugriff: 21.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8976/2022-11-03_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel-D-820_TrG.pdf.
 33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Nivolumab (Vorgangsnummer 2022-05-01-D-821). [Zugriff: 21.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8898/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_TrG.pdf.
 34. National Cancer Institute (NCI) (2018): Feelings and Cancer. [Zugriff: 04.10.2022]. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings>.
 35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 18. Juli 2019, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT

- 18.11.2019 B2, in Kraft getreten am 19. November 2019. [Zugriff: 04.10.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden - Ripretinib (Vorgangsnummer 2022-01-01-D-782). [Zugriff: 22.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5383/2022-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Ripretinib-D-782.pdf.
37. Schwenkglenks M, Matter-Walstra K (2016): Is the EQ-5D suitable for use in oncology? An overview of the literature and recent developments. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*; 16(2):207-19.
38. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A (2007): Health Utilities Using the EQ-5D in Studies of Cancer. *Pharmacoeconomics*; 25(5):365-84.
39. Rabin R, de Charro F (2001): EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*; 33(5):337-43.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Vorgangsnummer 2021-11-01-D-753). [Zugriff: 06.10.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5191/2021-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Ixazomib_D-753.pdf.
41. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *Journal of the National Cancer Institute*; 85(5):365-76.
42. Likert R (1932): A technique for the measurement of attitudes. *Archives of Psychology*; 22(140):55.
43. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (2013): Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 2 Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. [Zugriff: 22.06.2022]. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/nutzenbewertung>.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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 - Pomalidomid (Vorgangsnummer 2016-03-17-D-193). [Zugriff: 04.10.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_TrG.pdf.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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 Pomalidomid (Vorgangsnummer 2019-12-05-D-456). [Zugriff: 04.10.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6198/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_TrG.pdf.
46. Cocks K, King MT, Velikova G, St-James MM, Fayers PM, Brown JM (2011): Evidence-Based Guidelines for Determination of Sample Size and Interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Journal of Clinical Oncology*; 29(1):89-96.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im

- Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Januar 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 10.05.2022 B2, in Kraft getreten am 11. Mai 2022. [Zugriff: 04.10.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2811/VerfO_2022-01-20_iK_2022-05-11.pdf.
48. Hlubocky FJ, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D (2013): The Development and Validation of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma: The Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma (FACT-Lym). *Lymphoma*; 2013:147176.
 49. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. (2014): Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*; 124(2):188-95.
 50. Korhonen P, Zuber E, Branson M, Hollaender N, Yateman N, Katiskalahti T, et al. (2012): Correcting overall survival for the impact of crossover via a rank-preserving structural failure time (RPSFT) model in the RECORD-1 trial of everolimus in metastatic renal-cell carcinoma. *J Biopharm Stat*; 22(6):1258-71.
 51. Ishak KJ, Proskorovsky I, Korytowsky B, Sandin R, Faivre S, Valle J (2014): Methods for adjusting for bias due to crossover in oncology trials. *Pharmacoeconomics*; 32(6):533-46.
 52. Latimer NR (2015): Treatment switching in oncology trials and the acceptability of adjustment methods. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*; 15(4):561-4.
 53. Robins JM, Tsiatis AA (1991): Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Communications in Statistics - Theory and Methods*; 20(8):2609-31.
 54. Robins JM, Finkelstein DM (2000): Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. *Biometrics*; 56(3):779-88.
 55. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2021): Statistical Analysis Plan (JCAR017-BCM-003 TRANSFORM). Version 1.2. Stand: 11.01.2021.
 56. European Medicines Agency (EMA) (2022): EPAR Assessment Report – Yescarta. [Zugriff: 02.12.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta#assessment-history-section>.
 57. Food and Drug Administration (FDA) (2021): BLA 125643/394 Clinical Review and Evaluation Axicabtagene ciloleucel (Yescarta). [Zugriff: 12.05.2023]. URL: <https://www.fda.gov/media/157687/download>.
 58. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, Larouche JF, Wannesson L, Cwynarski K, et al. (2022): Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood*; 140(21):2248-60.
 59. Westin J, Locke FL, Dickinson M, Ghobadi A, Elsayy M, Van Meerten T, et al. (2022): Clinical and patient (pt)-reported outcomes (PROs) in a phase 3, randomized, openlabel study evaluating axicabtagene ciloleucel (axi-cel) versus standard-of-care (SOC) therapy in elderly pts with relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL; ZUMA-7). *Journal of Clinical Oncology Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO*; 40(16 Supplement 1)
 60. Kersten MJ, Qiao Y, Shah R, Solem C, Snider JT, To C, et al. (2023): Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity: analysis of Axicabtagene Ciloleucel Versus

- Standard of Care in Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: q-TWiST analysis of axi-cel versus standard of care. Transplantation and cellular therapy;
61. Locke FL, Chou J, Vardhanabhuti S, Perbost R, Dreger P, Hill BT, et al. (2022): Association of pretreatment (preTx) tumor characteristics and clinical outcomes following second-line (2L) axicabtagene ciloleucel (axi-cel) versus standard of care (SOC) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL). *Journal of Clinical Oncology Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO*; 40(16 Supplement 1)
 62. Filosto S, Vardhanabhuti S, Canales M, Poire X, Lekakis LJ, De Vos S, et al. (2020): Product attributes of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) that associate differentially with efficacy and toxicity in second-line large B-cell lymphoma. *Cancer Research Conference: American Association for Cancer Research Annual Meeting, ACCR*; 82(12 Supplement)
 63. Chaganti S, Cwynarski K, Cunningham D, Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. (2022): Primary Analysis of ZUMA-7: A Phase 3 Randomized Trial of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus Standard-of-Care (SOC) Therapy in Patients (Pts) With Relapsed/Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL). *British Journal of Haematology*; 197(SUPPL 1):20-2.
 64. Cwynarski K, Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, Larouche JF, Wannesson L, et al. (2022): Patient-Reported Outcomes in ZUMA -7, a Phase 3, Randomised, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus Standard-of-Care Therapy in Relapsed/ Refractory Large B-Cell Lymphoma. *British journal of haematology*; Vol.197(SUPPL 1):154-6p.
 65. Locke FL, Miklos DB, Jacobson C, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. (2022): Primary Analysis of ZUMA-7: a Phase 3 Randomized Trial of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) versus Standard-of-Care Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Current oncology (Toronto, Ont)*; Vol.29(12):9981-3p.
 66. Schmitz N, Oluwole OO, Bishop MR, Gisselbrecht C, Gordon LI, Kersten MJ, et al. (2019): The phase 3, randomized study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) versus standard-of-care therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: ZUMA-7. *British Journal of Haematology*; 185(Supplement 1):90-1.
 67. Oluwole OO, Bishop MR, Gisselbrecht C, Gordon LI, Kersten MJ, Maloney DG, et al. (2018): ZUMA-7: A phase 3 randomized trial of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) versus standard-of-care (SOC) therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (R/R DLBCL). *Journal of Clinical Oncology*; 36(15_suppl):TPS7585-TPS.
 68. Schmitz N, Oluwole OO, Bishop MR, Gisselbrecht C, Gordon LI, Kersten MJ, et al. (2018): Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) versus standard-of-care therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: The phase 3, randomized study, ZUMA-7. *Oncology Research and Treatment*; 41(Supplement 4):47.
 69. Westin JR, Locke FL, Dickinson M, Ghobadi A, Elsayy M, van Meerten T, et al. (2023): Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*:OF1-OF12.
 70. Food and Drug Administration (FDA) (2022): Yescarta (axicabtagene ciloleucel) United States Prescribing Information (USPI). [Zugriff: 05.08.2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/108377/download>.

71. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. (2022): Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. Supplementary Appendix. [Zugriff: 06.12.2022]. URL: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2116133/suppl_file/nejmoa2116133_appendix.pdf.
72. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2021): JCAR017-BCM-003. A global randomized multicenter phase 3 trial to compare the efficacy and safety of JCAR017 to standard of care in adult subjects with high risk, transplant-eligible relapsed or refractory aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphomas (TRANSFORM) – VERTRAULICH.
73. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. (2022): Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*; 386(7):640-54.
74. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD (1997): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*; 50(6):683-91.
75. Celgene Corporation (2018): A Study to Compare the Efficacy and Safety of JCAR017 to Standard of Care in Adult Subjects With High-risk, Transplant-eligible Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphomas (TRANSFORM). Stand des Eintrags: 25.07.2022. [Zugriff: 14.03.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03575351?term=TRANSFORM+AND+JCAR017&draw=2&rank=1>.
76. Celgene Corporation (2018): A global randomized multicenter Phase 3 trial to compare the efficacy and safety of JCAR017 to standard of care in adult subjects with high-risk, transplant-eligible relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas (TRANSFORM). Stand des Eintrags: 15.11.2022. [Zugriff: 14.03.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000929-32/BE/>.
77. Celgene Corporation (2018): A phase 3 study to assess the efficacy and safety of JCAR017, a CAR-T cell therapy, in adults with aggressive B-Cell non-Hodgkin lymphoma. Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 14.03.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000929-32-ES>.
78. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. (2022): Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*; 399(10343):2294-308.
79. Abramson JS, Johnston PB, Kamdar M, Ibrahimi S, Izutsu K, Arnason J, et al. (2022): Health-related quality of life with lisocabtagene maraleucel vs standard of care in relapsed or refractory LBCL. *Blood Adv*; 6(23):5969-79.
80. Kamdar M, Solomon SR, Arnason JE, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. (2021): Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Versus Standard of Care (SOC) with Salvage Chemotherapy (CT) Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Randomized Phase 3 Transform Study. *Blood*; 138(Supplement 1):91.

81. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. (2023): Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*; 141(14):1675-84.
82. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2018): Studienprotokoll TRANSFORM – VERTRAULICH.
83. European Medicines Agency (EMA) (2018): Guideline on safety and efficacy follow-up and risk 5 management of Advanced Therapy Medicinal Products. [Zugriff: 29.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products-revision_en.pdf.
84. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2022): Addendum 01 to the Primary Clinical Study Report for Study JCAR017-BCM-003 A Global Randomized Multicenter Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of JCAR017 to Standard of Care in Adult subjects with High-Risk, Transplant-Eligible Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphomas (TRANSFORM) – VERTRAULICH.
85. Kite (2018): Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7). Stand des Eintrags: 27.10.2022. [Zugriff: 24.11.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03391466?term=ZUMA-7&draw=2&rank=1>.
86. Kite (2018): 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). Stand des Eintrags: 11.06.2018. [Zugriff: 24.11.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=ZUMA-7+AND+Yescarta>.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die vorläufige Aussetzung des Verfahrens der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 2 SGB V nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze: Axicabtagen-Ciloleucel. Vom 02. Februar 2023 (Vorgangsnummer 2023-02-02-D-901). [Zugriff: 23.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9244/2023-02-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_Aussetzung_D-890_TrG.pdf.
88. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2022): Primary Clinical Study Report for Study 017006 0160 0150 – A phase 2 study of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) as second-line therapy in adult patients with aggressive B-cell-NHL (TRANSCEND-PILOT-017006) – VERTRAULICH.
89. Celgene Corporation (2018): Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) as Second-Line Therapy (TRANSCEND-PILOT-017006). Stand des Eintrags: 13.01.2023. [Zugriff: 09.11.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03483103?term=PILOT+AND+JCAR017&draw=2&rank=1>.
90. Celgene Corporation (2018): A Phase 2 Study of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) as Second-Line Therapy in Adult Patients With Aggressive B-cell NHL (017006). Stand des Eintrags: 23.01.2023. [Zugriff: 24.11.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03483103>.
91. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, Ghosh N, Hamadani M, Hildebrandt GC, et al. (2022): Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell

- transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*; 23(8):1066-77.
92. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2022): Primary Clinical Study Report for Study JCAR017-BCM-001 - Cohort 2. A phase 2, single-arm, multi-cohort, multi-center trial to determine the efficacy and safety of JCAR017 in adult subjects with aggressive B-cell NHL (TRANSCEND WORLD) – VERTRAULICH.
 93. Celgene Corporation (2018): Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Participants With Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCENDWORLD). Stand des Eintrags: 14.02.2023. [Zugriff: 24.11.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03484702?term=NCT03484702&draw=2&rank=1>.
 94. Celgene Corporation (2018): A Phase 2, Single-arm, Multi-cohort, Multi-center Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects with Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND WORLD). Stand des Eintrags: 28.02.2019. [Zugriff: 24.11.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000106-38+>.
 95. Celgene Corporation (2018): A Phase 2, Single-arm, Multi-cohort, Multi-center Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects with Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. Stand des Eintrags: 28.02.2019. [Zugriff: 24.11.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000106-38-ES>.
 96. Celgene Corporation (2021): A PHASE 2 STUDY OF LISOCABTAGENE MARALEUCEL (JCAR017) AS SECOND-LINE THERAPY IN ADULT PATIENTS WITH AGGRESSIVE B-CELL NHL (TRANSCEND-PILOT-017006) - VERTRAULICH.
 97. Celgene Corporation (2019): A PHASE 2, SINGLE-ARM, MULTI-COHORT, MULTI-CENTER TRIAL TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF JCAR017 IN ADULT SUBJECTS WITH AGGRESSIVE B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA (TRANSCEND WORLD).
 98. Makita S, Yamamoto G, Maruyama D, Asano-Mori Y, Kaji D, Ananthakrishnan R, et al. (2022): Phase 2 results of lisocabtagene maraleucel in Japanese patients with relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Med*; 11(24):4889.
 99. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.
 100. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*; 94(1):41.
 101. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. (2019): Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*; 144(8):1941-53.
 102. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A (2022): Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*; 72(1):7-33.

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 | MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE® Daily Update and Ovid MEDLINE® | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 27.04.2023 | |
| Zeitsegment | 1946 to April 27, 2023 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [99] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | (lisocabtagene* or lisocaptagen*-maraleucel or liso-cel or "lisocabtagene* maraleucel" or Breyanzi* or JCAR017 or JCAR-017 or "JCAR 017").mp. | 91 |
| 2 | exp diffuse large B cell lymphoma/ | 23307 |
| 3 | (DLCL or "diffuse large B-cell lymphoma").mp. | 16255 |
| 4 | (PMBCL or "primary mediastinal large B cell lymphoma").mp. | 443 |
| 5 | (LBCL or "Large B-cell lymphoma").mp. | 18230 |
| 6 | (FL3B or "FL follicular lymphoma" or "follicular lymphoma 3B" or "follicular lymphoma grade 3B").mp. | 47 |
| 7 | or/2-6 | 30789 |
| 8 | and/1,7 | 65 |
| 9 | (refractory or relapsed).mp. | 182800 |
| 10 | and/8-9 | 58 |
| 11 | (Axicabtagene*-Ciloleucel or axicabtagene* or Axi-cel or "axicabtagene* ciloleucel" or Yescarta* or KTEC19 or KTE-C19 or "KTE C19").mp. | 429 |
| 12 | and/10-11 | 36 |
| 13 | randomized controlled trial.pt. | 591489 |
| 14 | randomized.mp. | 1003152 |
| 15 | placebo.mp. | 243074 |
| 16 | or/13-15 | 1071691 |
| 17 | and/12,16 | 5 |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 27.04.2023 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2023 April 26 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [99] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | (lisocabtagene or lisocaptagen*-maraleucel or liso-cel or "lisocabtagene maraleucel" or Breyanzi* or JCAR017 or JCAR-017 or "JCAR 017").mp. | 209 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 27.04.2023 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2023 April 26 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [99] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 2 | exp diffuse large B cell lymphoma/ | 550 |
| 3 | (DLCL or "diffuse large B-cell lymphoma").mp. | 25248 |
| 4 | (PMBCL or "primary mediastinal large B cell lymphoma").mp. | 40243 |
| 5 | (LBCL or "Large B-cell lymphoma").mp. | 1376 |
| 6 | (FL3B or "FL follicular lymphoma" or "follicular lymphoma 3B" or "follicular lymphoma grade 3B").mp. | 42443 |
| 7 | or/2-6 | 133 |
| 8 | 1 and 7 | 43840 |
| 9 | (refractory or relapsed).mp. | 370 |
| 10 | 8 and 9 | 324906 |
| 11 | (Axicabtagen*-Ciloleucel or axicabtagen* or Axi-cel or "axicabtagen* ciloleucel" or Yescarta* or KTEC19 or KTE-C19 or "KTE C19").mp. | 265 |
| 12 | 10 and 11 | 2182 |
| 13 | random.tw. | 145 |
| 14 | placebo.mp. | 1956865 |
| 15 | double-blind.tw. | 521714 |
| 16 | or/13-15 | 244447 |
| 17 | 12 and 16 | 23 |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | COCHRANE Central Register of Controlled Trials | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 27.04.2023 | |
| Zeitsegment | März 2023 | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| #1 | (lisocabtagene or lisocaptagene-maraleucel or liso-cel or "lisocabtagene maraleucel" or Breyanzi* or JCAR017 or JCAR-017 or "JCAR 017").mp. | 19 |
| #2 | (DLBCL or "diffuse large B cell lymphoma" or LBCL or "Large B-cell lymphoma").mp. | 1768 |
| #3 | (PMBCL or "primary mediastinal large B cell lymphoma").mp. | 71 |
| #4 | (FL3B or FL or "follicular lymphoma grade 3B" or "follicular lymphoma").mp. | 3323 |
| #5 | 2 or 3 or 4 | 4796 |
| #6 | (relapsed or refractory).mp. | 27388 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | COCHRANE Central Register of Controlled Trials | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 27.04.2023 | |
| Zeitsegment | März 2023 | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| #7 | 1 and 5 and 6 | 17 |
| #8 | (Axicabtagen*-Ciloleucel or axicabtagen* or Axi-cel or "axicabtagen* ciloleucel" or Yescarta* or KTEC19 or KTE-C19 or "KTE C19").mp. | 67 |
| #9 | 7 and 8 | 4 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE® Daily Update and Ovid MEDLINE® | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 27.04.2023 | |
| Zeitsegment | 1946 to April 27, 2023 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [100] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | (lisocabtagene* or lisocaptagen*-maraleucel or liso-cel or "lisocabtagen* maraleucel" or Breyanzi* or JCAR017 or JCAR-017 or "JCAR 017").mp. | 91 |
| 2 | exp diffuse large B cell lymphoma/ | 23307 |
| 3 | (DLCL or "diffuse large B-cell lymphoma").mp. | 16255 |
| 4 | (PMBCL or "primary mediastinal large B cell lymphoma").mp. | 443 |
| 5 | (LBCL or "Large B-cell lymphoma").mp. | 18230 |
| 6 | (FL3B or FL or "follicular lymphoma" or "follicular lymphoma 3B" or "follicular lymphoma grade 3B").mp. | 27823 |
| 7 | (THRBCL or "T cell/Histiocyte-rich large B cell lymphoma" or "T cell-rich" or "histiocyte-rich").mp. | 798 |
| 8 | or/2-7 | 57198 |
| 9 | and/1,8 | 66 |
| 10 | (refractory or relapsed).mp. | 182800 |
| 11 | and/9-10 | 59 |
| 12 | randomized controlled trial.pt. | 591489 |
| 13 | randomized.mp. | 1003152 |
| 14 | placebo.mp. | 243074 |
| 15 | or/12-14 | 1071691 |
| 16 | and/11,15 | 8 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Embase | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 27.04.2023 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2023 April 26 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [100] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | (lisocabtagene or lisocaptagene-maraleucel or liso-cel or "lisocabtagen maraleucel" or Breyanzi* or JCAR017 or JCAR-017 or "JCAR 017").mp. | 550 |
| 2 | exp diffuse large B cell lymphoma/ | 25248 |
| 3 | (DLCL or "diffuse large B-cell lymphoma").mp. | 40243 |
| 4 | (PMBCL or "primary mediastinal large B cell lymphoma").mp. | 1376 |
| 5 | (LBCL or "Large B-cell lymphoma").mp. | 42443 |
| 6 | (FL3B or FL or "follicular lymphoma" or "follicular lymphoma 3B" or "follicular lymphoma grade 3B").mp. | 60119 |
| 7 | (THRBCL or "T cell/Histiocyte-rich large B cell lymphoma" or "T-cell-rich" or "histiocyte-rich").mp. | 1208 |
| 8 | or/2-7 | 97704 |
| 9 | 1 and 8 | 396 |
| 10 | (refractory or relapsed).mp. | 324906 |
| 11 | 9 and 10 | 273 |
| 12 | random:.tw. | 1956865 |
| 13 | placebo.mp. | 521714 |
| 14 | double-blind.tw. | 244447 |
| 15 | or/12-14 | 2233274 |
| 16 | 11 and 15 | 41 |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | COCHRANE Central Register of Controlled Trials | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 27.04.2023 | |
| Zeitsegment | März 2023 | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| #1 | (lisocabtagene or lisocaptagene-maraleucel or liso-cel or "lisocabtagene maraleucel" or Breyanzi* or JCAR017 or JCAR-017 or "JCAR 017").mp. | 19 |
| #2 | (DLBCL or "diffuse large B cell lymphoma" or LBCL or "Large B-cell lymphoma").mp. | 1768 |
| #3 | (PMBCL or "primary mediastinal large B cell lymphoma").mp. | 71 |
| #4 | (FL3B or FL or "follicular lymphoma grade 3B" or "follicular lymphoma").mp. | 3323 |
| #5 | 2 or 3 or 4 | 4796 |
| #6 | (relapsed or refractory).mp. | 27388 |
| #7 | 1 and 5 and 6 | 17 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE® Daily Update and Ovid MEDLINE® | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 27.04.2023 | |
| Zeitsegment | 1946 to April 27, 2023 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [100] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | (Axicabtagen*-Ciloleucel or axicabtagen* or Axi-cel or "axicabtagen* ciloleucel" or Yescarta* or KTEC19 or KTE-C19 or "KTE C19").mp. | 429 |
| 2 | exp diffuse large B cell lymphoma/ | 23307 |
| 3 | (DLCL or "diffuse large B-cell lymphoma").mp. | 16255 |
| 4 | (PMBCL or "primary mediastinal large B cell lymphoma").mp. | 443 |
| 5 | (LBCL or "Large B-cell lymphoma").mp. | 18230 |
| 6 | (FL3B or "FL follicular lymphoma" or "follicular lymphoma 3B" or "follicular lymphoma grade 3B").mp. | 47 |
| 7 | or/2-6 | 30789 |
| 8 | and/1,7 | 243 |
| 9 | (refractory or relapsed).mp. | 182800 |
| 10 | and/8-9 | 181 |
| 11 | randomized controlled trial.pt. | 591489 |
| 12 | randomized.mp. | 1003152 |
| 13 | placebo.mp. | 243074 |
| 14 | or/11-13 | 1071691 |
| 15 | and/10,14 | 10 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Embase | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 27.04.2023 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2023 April 26 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [100] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | (Axicabtagen*-Ciloleucel or axicabtagen* or Axi-cel or "axicabtagen* ciloleucel" or Yescarta* or KTEC19 or KTE-C19 or "KTE C19").mp. | 2182 |
| 2 | exp diffuse large B cell lymphoma/ | 25248 |
| 3 | (DLCLBL or "diffuse large B-cell lymphoma").mp. | 40243 |
| 4 | (PMBCL or "primary mediastinal large B cell lymphoma").mp. | 1376 |
| 5 | (LBCL or "Large B-cell lymphoma").mp. | 42443 |
| 6 | (FL3B or "FL follicular lymphoma" or "follicular lymphoma 3B" or "follicular lymphoma grade 3B").mp. | 133 |
| 7 | or/2-6 | 43840 |
| 8 | 1 and 7 | 1301 |
| 9 | (refractory or relapsed).mp. | 324906 |
| 10 | 8 and 9 | 915 |
| 11 | random.tw. | 1956865 |
| 12 | placebo.mp. | 521714 |
| 13 | double-blind.tw. | 244447 |
| 14 | or/11-13 | 2233274 |
| 15 | 10 and 14 | 68 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | COCHRANE Central Register of Controlled Trials | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 27.04.2023 | |
| Zeitsegment | März 2023 | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| #1 | Axicabtagene-Ciloleucel or axicabtagene or Axi-cel or “axicabtagene ciloleucel” or Yescarta* or KTEC19 or KTE-C19 or “KTE C19” | 57 |
| #2 | DLBCL or “diffuse large B cell lymphoma” or LBCL or “Large B-cell lymphoma” | 1836 |
| #3 | PMBCL or “primary mediastinal large B cell lymphoma” | 24344 |
| #4 | FL3B or FL or “follicular lymphoma grade 3B” or “follicular lymphoma” | 1006 |
| #5 | 2 or 3 or 4 | 26832 |
| #6 | relapsed or refractory | 10365 |
| #7 | 1 and 5 and 6 | 32 |

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 07.11.2016 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | linagliptin OR BI 1356 |
| Treffer | 169 |

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 27.04.2023 |
| Eingabeoberfläche | Advanced Search |
| Suchstrategie | Lisocabtagene-maraleucel OR Lisocabtagene maraleucel OR Liso-cel OR Liso Cel OR JCAR017 OR JCAR-017 OR Breyanzi |
| Treffer | 21 |

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal) |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx |
| Datum der Suche | 27.04.2023 |
| Suchstrategie | Lisocabtagene-maraleucel OR Lisocabtagene maraleucel OR Liso-cel OR JCAR017 OR JCAR-017 OR Breyanzi |
| Treffer | 49 Treffer, 23 Studien |

| | |
|--|--|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | EU-CTR |
| Internetadresse | www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 27.04.2023 |
| Suchstrategie | Lisocaptagene OR Liso-cel OR Lisocaptagene-maraleucel OR Lisocaptagene maraleucel OR Breyanzi OR JCAR017 OR JCAR-017 |
| Treffer | 5 |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

| | |
|--|--|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 27.04.2023 |
| Eingabeoberfläche | Advanced Search |
| Suchstrategie | Axicaptagene-Ciloleucel OR Axicaptagene Ciloleucel OR Axi-Cel OR Axi Cel OR KTE-C19 OR KTE C19 OR KTEC19 OR Yescarta |
| Treffer | 47 |

| | |
|--|--|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal) |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx |
| Datum der Suche | 27.04.2023 |
| Suchstrategie | Axicaptagene-Ciloleucel OR Axicaptagene Ciloleucel OR Axi-Cel OR Axi Cel OR KTE-C19 OR KTE C19 OR KTEC19 OR Yescarta |
| Treffer | 73 Treffer, 42 Studien |

| | |
|--|--|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | EU-CTR |
| Internetadresse | www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 27.04.2023 |
| Suchstrategie | Axicaptagene-Ciloleucel OR Axicaptagene Ciloleucel OR Axi-Cel OR Axi Cel OR KTE-C19 OR KTE C19 OR KTEC19 OR Yescarta |
| Treffer | 8 |

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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. | Referenz | Ausschlussgrund |
|---------------------------|---|-----------------|
| ClinicalTrials.gov | | |
| 1 | City of Hope Medical Center (2023): 22040 NCI-2022-10247 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program) 22040 (Other Identifier: City of Hope Medical Center) P30CA033572 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase 2 Study of the Combination of Lisocabtagene Maraleucel, Nivolumab, and Ibrutinib in Richter's Transformation - ClinicalTrials.gov (NCT05672173). Stand des Eintrags: 16.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05672173 | A2 |
| 2 | Jeremy Abramson, MD (2022): 21-422 - A Phase 2 Study of Acalabrutinib in Combination With Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Aggressive B-cell Lymphomas - ClinicalTrials.gov (NCT05583149). Stand des Eintrags: 17.10.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05583149 | A2 |
| 3 | Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (2020): NONE - Nonconforming Lisocabtagene Maraleucel Expanded Access Protocol - ClinicalTrials.gov (NCT04400591). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04400591 | A2 |
| 4 | Celgene (2020): JCAR017-FOL-001 U1111-1244-9768 (Other Identifier: WHO) 2019-004081-18 (EudraCT Number) - A Phase 2, Open-label, Single Arm, Multicohort, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) - ClinicalTrials.gov (NCT04245839). Stand des Eintrags: 19.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04245839 | A5 |
| 5 | Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (2018): 017007 - A Safety Trial of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) for Relapsed and Refractory (R/R) B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) in the Outpatient Setting - ClinicalTrials.gov (NCT03744676). Stand des Eintrags: 03.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03744676 | A5 |
| 6 | Celgene (2018): JCAR017-BCM-004 U1111-1220-3324 (Registry Identifier: WHO) 2018-001246-34 (EudraCT Number) - A Phase 1/2, Open-label, Single Arm, Multicohort, Multicenter Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of JCAR017 in | A5 |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|-----------------|
| | Pediatric Subjects With Relapsed/Refractory (r/r) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) and B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL). - ClinicalTrials.gov (NCT03743246). Stand des Eintrags: 10.02.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03743246 | |
| 7 | Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (2018): 017006 - A Phase 2 Study of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) as Second-Line Therapy in Adult Patients With Aggressive B-cell NHL (017006) - ClinicalTrials.gov (NCT03483103). Stand des Eintrags: 13.01.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03483103 | A5 |
| 8 | Celgene (2018): JCAR017-BCM-001 U1111-1209-4055 (Other Grant/Funding Number: WHO) 2017-000106-38 (EudraCT Number) - A Phase 2, Single-arm, Multi-center Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or With Other Aggressive B-Cell Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03484702). Stand des Eintrags: 14.02.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03484702 | A5 |
| 9 | Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (2017): 017004 TRANSCEND-CLL-004 (Other Identifier: Juno Therapeutics, Inc.) - An Open-Label, Phase 1/2 Study of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (017004) - ClinicalTrials.gov (NCT03331198). Stand des Eintrags: 31.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03331198 | A1 |
| 10 | Fred Hutchinson Cancer Center (2022): RG1122036 NCI-2022-02316 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program) 10802 (Other Identifier: Fred Hutch/University of Washington Cancer Consortium) - A Phase Ib Open-Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of NKTR-255 in Combination With CD19-Directed CAR-T Cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL) - ClinicalTrials.gov (NCT05359211). Stand des Eintrags: 15.02.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05359211 | A2 |
| 11 | Celgene (2017): JCAR017-BCM-002 U1111-1201-2046 (Registry Identifier: WHO) - An Exploratory Phase 1/2 Trial To Evaluate The Safety And Efficacy Of JCAR017 Combinations In Subjects With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies (PLATFORM) - ClinicalTrials.gov (NCT03310619). Stand des Eintrags: 24.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03310619 | A5 |
| 12 | Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (2015): 017001 - A Phase 1, Multicenter, Open-Label Study of JCAR017, CD19-targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells, for Relapsed and Refractory (R/R) B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) - ClinicalTrials.gov (NCT02631044). Stand des Eintrags: 03.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02631044 | A5 |
| 13 | University of Nebraska (2022): 770-22 - Feasibility of Low Dose Radiation as Bridging Therapy for Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT05621096). Stand des Eintrags: 06.03.2023. | A2 |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|-----------------|
| | [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05621096 | |
| 14 | NeoImmuneTech (2021): NIT-112 - A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumor Activity of NT-17 (Efineptakin Alfa) a Long-acting Human IL-7, Post-Kymriah® (Tisagenlecleucel), Post-Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel), or Post-Breyanzi® (Lisocabtagene Maraleucel) in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT05075603). Stand des Eintrags: 11.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05075603 | A5 |
| 15 | Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (2018): LTFU001 - Long-Term Follow-up Protocol for Subjects Treated With a CAR T-Cell Product on a Juno-Sponsored Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03436771). Stand des Eintrags: 04.05.2020. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03436771 | A5 |
| 16 | Fred Hutchinson Cancer Center (2020): RG1006866 NCI-2020-01861 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program) 10373 (Other Identifier: Fred Hutch/University of Washington Cancer Consortium) - Phase 2 Pilot Study to Evaluate Efficacy and Safety of Anakinra to Prevent CD19-Targeted CAR-T Cell-Related Cytokine Release Syndrome (CRS) and Neurotoxicity in Patients With B Cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT04359784). Stand des Eintrags: 06.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04359784 | A2 |
| 17 | SWOG Cancer Research Network (2022): S2114 NCI-2022-07930 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program) S2114 (Other Identifier: SWOG) S2114 (Other Identifier: CTEP) U10CA180888 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase II Trial of Consolidation Therapy Following CD19 CAR T-Cell Treatment for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Grade IIIB Follicular Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT05633615). Stand des Eintrags: 15.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05633615 | A3 |
| 18 | University Hospital, Bonn (2022): 81/22 - Multiparametric Cardiac MRI in Oncological Patients Under Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT05414162). Stand des Eintrags: 15.06.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05414162 | A5 |
| 19 | Nektar Therapeutics (2022): 18-255-01 - A Phase 2/3, Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of NKTR-255 vs Placebo Following CD19-directed CAR-T Cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT05664217). Stand des Eintrags: 14.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05664217 | A2 |
| 20 | Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2018): 2017LS118 MT2017-45 (Other Identifier: University of Minnesota Masonic Cancer Center) NCI-2020-04527 (Registry Identifier: CTRP) - Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03642626). Stand des Eintrags: 17.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03642626 | A5 |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|------------------------------------|---|-----------------|
| EU Clinical Trials Register | | |
| 21 | Celgene Corporation (2018): JCAR017-BCM-001 - A Phase 2, Single-arm, Multi-cohort, Multi-center Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects with Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND WORLD) - EU-CTR (2017-000106-38). [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000106-38 | A5 |
| 22 | Celgene Corporation (2020): JCAR017-FOL-001 - A PHASE 2, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICOHORT, MULTICENTER TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF JCAR017 IN ADULT SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY INDOLENT B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL) (Transcend FL) - EU-CTR (2019-004081-18). [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004081-18 | A5 |
| 23 | Celgene Corporation (2018): JCAR017-BCM-004 - A phase 1/2, open-label, single arm, multicohort, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of JCAR017 in pediatric subjects with relapsed/refractory B-ALL and B-NHL (TRANSCEND PEDALL) - EU-CTR (2018-001246-34). [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001246-34 | A5 |
| 24 | Celgene Corporation (2019): GC-LTFU-001 - Long-Term Follow-up Protocol for Subjects Treated with Gene-Modified T cells. - EU-CTR (2017-001465-24). [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001465-24 | A5 |
| ICTRP | | |
| 25 | City of Hope Medical Center (2023): NCI-2022-10247 P30CA033572 22040 - Phase 2 Study of the Combination of Lisocabtagene Maraleucel, Nivolumab, and Ibrutinib in Richter's Transformation - WHO ICTRP (NCT05672173). Stand des Eintrags: 02.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05672173 | A2 |
| 26 | Southwest Oncology Group (2022): NCI-2022-07930 S2114 U10CA180888 - A Randomized Phase II Trial of Consolidation Therapy Following CD19 CAR T-Cell Treatment for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Grade IIIB Follicular Lymphoma - WHO ICTRP (NCT05633615). Stand des Eintrags: 02.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633615 | A3 |
| 27 | University of Nebraska (2022): 770-22 - Feasibility of Low Dose Radiation as Bridging Therapy for Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma - WHO ICTRP (NCT05621096). Stand des Eintrags: 01.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05621096 | A2 |
| 28 | Jeremy Abramson, MD (2022): 21-422 - A Phase 2 Study of Acalabrutinib in Combination With Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Aggressive B-cell Lymphomas - WHO ICTRP (NCT05583149). Stand des Eintrags: 02.10.2022. | A2 |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|-----------------|
| | [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05583149 | |
| 29 | Fred Hutchinson Cancer Center (2022): RG1122036 NCI-2022-02316 10802 - A Phase Ib Open-Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of NKTR-255 in Combination With CD19-Directed CAR-T Cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL) - WHO ICTRP (NCT05359211). Stand des Eintrags: 02.02.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05359211 | A2 |
| 30 | NeoImmuneTech (2021): NIT-112 - A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumor Activity of NT-I7 (Efineptakin Alfa) a Long-acting Human IL-7, Post-Kymriah® (Tisagenlecleucel), Post-Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel), or Post-Breyanzi® (Lisocabtagene Maraleucel) in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma - WHO ICTRP (NCT05075603). Stand des Eintrags: 01.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05075603 | A5 |
| 31 | Okazuka Kiyoshi (2021): NCT04400591 - Expanded Access Protocol (EAP) for Subjects Receiving Lisocabtagene Maraleucel that is Nonconforming for Commercial Release - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2053200162). Stand des Eintrags: 01.10.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2053200162 | A5 |
| 32 | Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (2020): U1111-1251-6894 JCAR017-EAP-001 - Expanded Access Protocol (EAP) of Subjects Receiving Nonconforming Lisocabtagene Maraleucel That is Out of Specification (OOS) for Commercial Release - WHO ICTRP (NCT04400591). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04400591 | A2 |
| 33 | Celgene (2020): U1111-1244-9768 2019-004081-18 JCAR017-FOL-001 - A Phase 2, Open-label, Single Arm, Multicohort, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) - WHO ICTRP (NCT04245839). Stand des Eintrags: 02.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04245839 | A5 |
| 34 | Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (2018): 017007 - A Safety Trial of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) for Relapsed and Refractory (R/R) B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) in the Outpatient Setting - WHO ICTRP (NCT03744676). Stand des Eintrags: 01.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744676 | A5 |
| 35 | (2018): NCT03484702- WHO ICTRP (JPRN-JMA-IIA00387). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00387 | A5 |
| 36 | Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2018): MT2017-45 NCI-2020-04527 2017LS118 - Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies - WHO ICTRP (NCT03642626). Stand des Eintrags: 02.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642626 | A5 |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| 37 | Celgene Corporation (2018): 016506 2018-001246-34-FR JCAR017-BCM-004 NCT03743246 - A phase 1/2, open-label, single arm, multicohort, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of JCAR017 in pediatric subjects with relapsed/refractory B-ALL and B-NHL (TRANSCEND PEDALL) - WHO ICTRP (2018-001246-34). Stand des Eintrags: 08.10.2021. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001246-34-DE | A5 |
| 38 | Celgene (2018): JCAR017-BCM-001 U1111-1209-4055 2017-000106-38 - A Phase 2, Single-arm, Multi-center Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or With Other Aggressive B-Cell Malignancies - WHO ICTRP (NCT03484702). Stand des Eintrags: 02.02.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03484702 | A5 |
| 39 | Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (2018): 017006 - A Phase 2 Study of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) as Second-Line Therapy in Adult Patients With Aggressive B-cell NHL (017006) - WHO ICTRP (NCT03483103). Stand des Eintrags: 02.01.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03483103 | A5 |
| 40 | Celgene Corporation (2018): 2017-000106-38-BE JCAR017-BCM-001 - A Phase 2, Single-arm, Multi-cohort, Multi-center Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects with Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma - WHO ICTRP (2017-000106-38). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000106-38-ES | A5 |
| 41 | Celgene Corporation (2018): JCAR017-BCM-001 - A Phase 2, Single-arm, Multi-cohort, Multi-center Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects with Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND WORLD) - WHO ICTRP (2017-000106-38). Stand des Eintrags: 08.10.2021. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000106-38-BE | A5 |
| 42 | Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (2018): LTFU001 - Long-Term Follow-up Protocol for Subjects Treated With a CAR T-Cell Product on a Juno-Sponsored Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT03436771). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436771 | A5 |
| 43 | Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (2017): 017004 TRANSCEND-CLL-004 - An Open-Label, Phase 1/2 Study of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (017004) - WHO ICTRP (NCT03331198). Stand des Eintrags: 01.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331198 | A1 |
| 44 | Celgene (2017): U1111-1201-2046 JCAR017-BCM-002 - An Exploratory Phase 1/2 Trial To Evaluate The Safety And Efficacy Of JCAR017 Combinations In Subjects With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies (PLATFORM) - WHO ICTRP (NCT03310619). Stand des Eintrags: 03.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310619 | A5 |
| 45 | Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (2015): 017001 - A Phase 1, Multicenter, Open-Label Study of JCAR017, CD19-targeted Chimeric Antigen | A5 |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|-----------------|
| | Receptor (CAR) T Cells, for Relapsed and Refractory (R/R) B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) - WHO ICTRP (NCT02631044). Stand des Eintrags: 01.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631044 | |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|---------------------------|---|-----------------|
| ClinicalTrials.gov | | |
| 1 | Stanford University (2023): IRB-68723 CCT5068 (Other Identifier: OnCore) - A Phase Ib, Open Label Study to Evaluate Safety of Axicabtagene Ciloleucel Reinfusion (Axi-Cel-2) in Patients With Relapsed and/or Refractory Second Line High-Risk Non-Hodgkin Lymphoma After Standard of Care Axi-Cel - ClinicalTrials.gov (NCT05794958). Stand des Eintrags: 03.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05794958 | A5 |
| 2 | Ruijin Hospital (2022): FK876-LBCL-001 - A Single-arm Prospective Trial of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) Retreatment in Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT05800067). Stand des Eintrags: 05.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05800067 | A5 |
| 3 | Kite, A Gilead Company (2022): KT-US-484-0136 2022-501489-24-00 (Other Identifier: European Medicines Agency) - An Adaptive Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-23) - ClinicalTrials.gov (NCT05605899). Stand des Eintrags: 19.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05605899 | A1 |
| 4 | Kite, A Gilead Company (2022): KT-US-482-0137 - A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating The Safety And Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Concomitant With Prophylactic Steroids In Subjects With Relapsed Or Refractory Large B-Cell Lymphoma In The Outpatient Setting - ClinicalTrials.gov (NCT05459571). Stand des Eintrags: 07.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05459571 | A5 |
| 5 | Kite, A Gilead Company (2022): KT-US-473-0133 2021-003260-28 (EudraCT Number) - A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT05371093). Stand des Eintrags: 27.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05371093 | A1 |
| 6 | Kite, A Gilead Company (2023): NONE - Expanded Access Study for the Treatment of Patients With Commercially Out-of-Specification Axicabtagene Ciloleucel - ClinicalTrials.gov (NCT05776160). Stand des Eintrags: 18.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05776160 | A2 |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| 7 | Dana-Farber Cancer Institute (2020): 20-274 - A Phase I Study of Anti-CD19 CAR T-cell Therapy With Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) in Patients With Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central Nervous System (CNS) Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT04608487). Stand des Eintrags: 04.01.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04608487 | A1 |
| 8 | The Lymphoma Academic Research Organisation (2020): ALYCANTE - Phase 2, Open-Label Study Evaluating Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B-Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) Who Are Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT04531046). Stand des Eintrags: 20.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04531046 | A5 |
| 9 | Kite, A Gilead Company (2020): KT-US-471-0119 2019-004568-23 (EudraCT Number) - A Phase 1/2 Open-label, Multicenter Study of Lenzilumab and Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma (ZUMA-19) - ClinicalTrials.gov (NCT04314843). Stand des Eintrags: 30.08.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04314843 | A2 |
| 10 | Kite, A Gilead Company (2018): KTE-C19-112 2019-002291-13 (EudraCT Number) - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT03761056). Stand des Eintrags: 25.01.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03761056 | A1 |
| 11 | AIDS Malignancy Consortium (2021): AMC-112 NCI-2021-02771 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program) AMC-112 (Other Identifier: AIDS Malignancy Consortium) AMC-112 (Other Identifier: CTEP) UM1CA121947 (U.S. NIH Grant/Contract) - Axicabtagene Ciloleucel in Relapsed or Refractory HIV-Associated Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT05077527). Stand des Eintrags: 15.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05077527 | A1 |
| 12 | Kite, A Gilead Company (2018): KTE-C19-111 - A Phase 1/2 Multi-center Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Utomilumab in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT03704298). Stand des Eintrags: 22.12.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03704298 | A2 |
| 13 | Kite, A Gilead Company (2019): KT-US-471-0114 2019-004803-11 (EudraCT Number) - A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Rituximab in Participants With Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-14) - ClinicalTrials.gov (NCT04002401). Stand des Eintrags: 13.02.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04002401 | A2 |
| 14 | Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2020): 2019LS161 - Neurotoxicity Prophylaxis With Intrathecal Dexamethasone and Simvastatin in Adults Receiving Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Treatment - ClinicalTrials.gov | A2 |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| | (NCT04514029). Stand des Eintrags: 03.11.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04514029 | |
| 15 | Kite, A Gilead Company (2017): KTE-C19-105 2017-001912-13 (EudraCT Number) - A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) - ClinicalTrials.gov (NCT03105336). Stand des Eintrags: 20.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03105336 | A1 |
| 16 | Kite, A Gilead Company (2016): KTE-C19-106 - A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - ClinicalTrials.gov (NCT02926833). Stand des Eintrags: 02.02.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02926833 | A2 |
| 17 | Kite, A Gilead Company (2017): NONE - Axicabtagene Ciloleucel Expanded Access Study - ClinicalTrials.gov (NCT03153462). Stand des Eintrags: 02.09.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03153462 | A5 |
| 18 | H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2023): MCC-21892 - A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Using Itacitinib as Pre-Modulation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Receiving CAR-T-Cell Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT05757219). Stand des Eintrags: 08.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05757219 | A2 |
| 19 | H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2020): MCC-20372 - Axicabtagene Ciloleucel:Neurocognitive and Patient-Reported Outcomes - ClinicalTrials.gov (NCT04319237). Stand des Eintrags: 19.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04319237 | A5 |
| 20 | Kite, A Gilead Company (2015): KTE-C19-101 2015-005007-86 (EudraCT Number) - A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT02348216). Stand des Eintrags: 19.10.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02348216 | A5 |
| 21 | University of Washington (2020): RG1006269 NCI-2020-00238 (Registry Identifier: NCI / CTRP) 10418 (Other Identifier: Fred Hutch/University of Washington Cancer Consortium) - Acalabrutinib in Combination With Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CART) in B-Cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT04257578). Stand des Eintrags: 20.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04257578 | A2 |
| 22 | Marcela V. Maus, M.D.,Ph.D. (2019): 19-348 - A Phase 2 Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity - ClinicalTrials.gov (NCT04150913). Stand des Eintrags: 15.12.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04150913 | A2 |
| 23 | M.D. Anderson Cancer Center (2020): 2019-1051 NCI-2020-04369 Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program) 2019-1051 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Pilot Study of Anakinra to Mitigate CAR-T Toxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma - | A2 |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|-----------------|
| | ClinicalTrials.gov (NCT04432506). Stand des Eintrags: 27.10.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04432506 | |
| 24 | NeoImmuneTech (2021): NIT-112 - A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumor Activity of NT-I7 (Efineptakin Alfa) a Long-acting Human IL-7, Post-Kymriah® (Tisagenlecleucel), Post-Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel), or Post-Breyanzi® (Lisocabtagene Maraleucel) in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT05075603). Stand des Eintrags: 11.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05075603 | A2 |
| 25 | Kite, A Gilead Company (2015): KTE-C19-102 2015-005008-27 (EudraCT Number) - A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT02601313). Stand des Eintrags: 24.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02601313 | A1 |
| 26 | University Medical Center Groningen (2022): HO161 2021-000937-15 (EudraCT Number) - A Phase II Non-inferiority Study Comparing Point-of-care Produced CAR T-cell to Commercial CAR T-cells in Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT05641428). Stand des Eintrags: 07.12.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05641428 | A3 |
| 27 | Vanderbilt-Ingram Cancer Center (2021): VICC CTT 2109 - Safety and Feasibility Study of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy With YESCARTA in the Outpatient Setting - ClinicalTrials.gov (NCT05108805). Stand des Eintrags: 31.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05108805 | A5 |
| 28 | Jazz Pharmaceuticals (2019): JZP395-201 - Prospective, Multicenter, Open-Label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Defibrotide in the Prevention of Chimeric Antigen Receptor-T-cell-associated Neurotoxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta®) - ClinicalTrials.gov (NCT03954106). Stand des Eintrags: 09.12.2021. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03954106 | A5 |
| 29 | Kite, A Gilead Company (2021): KT-US-982-5968 2020-005843-21 (EudraCT Number) MOH_2022-08-21_010606 (Registry Identifier: Israel Clinical Research Site) - Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells - ClinicalTrials.gov (NCT05041309). Stand des Eintrags: 24.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05041309 | A5 |
| 30 | Incyte Corporation (2019): INCB 39110-211 - A Phase 2 Study of Itacitinib, for the Prevention of Cytokine Release Syndrome Induced by Immune Effector Cell Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04071366). Stand des Eintrags: 26.10.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04071366 | A2 |
| 31 | Kite, A Gilead Company (2018): KTE-C19-108 2018-001923-38 (EudraCT Number) - A Phase 1 Multicenter Study Evaluating the Safety and Tolerability of KTE-X19 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT03624036). | A1 |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|-----------------|
| | Stand des Eintrags: 08.12.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03624036 | |
| 32 | SWOG Cancer Research Network (2022): S2114 NCI-2022-07930 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program) S2114 (Other Identifier: SWOG) S2114 (Other Identifier: CTEP) U10CA180888 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase II Trial of Consolidation Therapy Following CD19 CAR T-Cell Treatment for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Grade IIIB Follicular Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT05633615). Stand des Eintrags: 15.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05633615 | A3 |
| 33 | Jonsson Comprehensive Cancer Center (2019): 19-000604 NCI-2019-02887 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 19-000604 (Other Identifier: UCLA / Jonsson Comprehensive Cancer Center) - IL-1 Receptor Antagonist to Prevent Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome - ClinicalTrials.gov (NCT04205838). Stand des Eintrags: 28.02.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04205838 | A1 |
| 34 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2021): 21-386 - Phase I Study of N-Acetylcysteine to Optimize Metabolic Tumor Microenvironment in CD19 CAR T-cell Therapy in Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT05081479). Stand des Eintrags: 25.08.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05081479 | A2 |
| 35 | Stanford University (2022): IRB-56813 CCT5069 (Other Identifier: OnCore) - Long-term Cognitive, Neuropsychiatric and Functional Outcomes in Adults Who Have Received Chimeric Antigen-Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy for Aggressive Lymphoma at Stanford - A Pilot Study - ClinicalTrials.gov (NCT05416554). Stand des Eintrags: 14.11.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05416554 | A5 |
| 36 | Novartis Pharmaceuticals (2022): CCTL019A0FR02 - CAR-T Cells - Real Life Study Of Care Pathway And Total Cost Of Care For Patients Under Car T-Cell Treatment Based On The PMSI French Database - ClinicalTrials.gov (NCT05349201). Stand des Eintrags: 01.07.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05349201 | A5 |
| 37 | Kite, A Gilead Company (2015): KTE-C19-103 2015-005009-35 (EudraCT Number) - A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3) - ClinicalTrials.gov (NCT02614066). Stand des Eintrags: 22.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02614066 | A1 |
| 38 | Kite, A Gilead Company (2015): KTE-C19-104 2015-005010-30 (EudraCT Number) - A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-4) - ClinicalTrials.gov (NCT02625480). Stand des Eintrags: 04.11.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02625480 | A1 |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| 39 | Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (2020): IR2020001132 - CD19 CAR-T Expressing IL7 and CCL19 Combined With PD1 mAb for Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT04381741). Stand des Eintrags: 06.02.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04381741 | A2 |
| 40 | The Affiliated Hospital of Qingdao University (2021): XKDCT023-DLBCL - Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of XKDCT023 in Adult Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT05269914). Stand des Eintrags: 08.03.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05269914 | A5 |
| 41 | Kite, A Gilead Company (2021): KTE-C19-102 (Cohort 3) 2015-005008-27 (EudraCT Number) - A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT04880434). Stand des Eintrags: 11.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04880434 | A1 |
| 42 | Chinese PLA General Hospital (2022): CHN-PLAGH-BT-071 - A Multiple Center Study on NOXA Expression-guided Randomized Chidamide Bridging Intervention in CAR-T Treated NHL Patients - ClinicalTrials.gov (NCT05370547). Stand des Eintrags: 13.06.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05370547 | A2 |
| 43 | University Hospital, Montpellier (2020): RECHMPL19_0345 - Collection of Biological Samples From Patients Treated With CAR-T Cells for Hematological Malignancies in Montpellier University Hospital - ClinicalTrials.gov (NCT04290000). Stand des Eintrags: 22.12.2021. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04290000 | A5 |
| 44 | Hospices Civils de Lyon (2021): 69HCL20_1182 - Pilot Study for Quality Of Life and Drug Use Assessment in Patients With CAR-T Cells - ClinicalTrials.gov (NCT04914091). Stand des Eintrags: 02.02.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04914091 | A5 |
| 45 | Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2018): 2017LS118 MT2017-45 (Other Identifier: University of Minnesota Masonic Cancer Center) NCI-2020-04527 (Registry Identifier: CTRP) - Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03642626). Stand des Eintrags: 17.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03642626 | A5 |
| 46 | Nektar Therapeutics (2022): 18-255-01 - A Phase 2/3, Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of NKTR-255 vs Placebo Following CD19-directed CAR-T Cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT05664217). Stand des Eintrags: 14.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05664217 | A2 |
| 47 | Stanford University (2023): IRB-68723 CCT5068 (Other Identifier: OnCore) - A Phase Ib, Open Label Study to Evaluate Safety of Axicabtagene Ciloleucel Reinfusion (Axi-Cel-2) in Patients With Relapsed and/or Refractory Second Line High-Risk Non-Hodgkin Lymphoma After Standard of Care Axi-Cel - | A5 |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|------------------------------------|---|-----------------|
| | ClinicalTrials.gov (NCT05794958). Stand des Eintrags: 03.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05794958 | |
| EU Clinical Trials Register | | |
| 48 | GENETHON (2010): GTG003.08 - Phase 1/2 clinical trial of haematopoietic stem cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich Syndrome - EU-CTR (2009-011152-22). [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011152-22 | A1 |
| 49 | Institut Bergoni© (2008): IB 2005-33 - Diffuse large B cell non-hodgkin's lymphoma in the vulnerable/frail elderly. A multicentric randomized phase II trial with emphasis on geriatric assesment and quality of life. - EU-CTR (2008-001506-16). [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001506-16 | A2 |
| 50 | FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) (2010): GETUG-AFU 19/0901 - Intensified methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (I-MVAC) with or without panitumumab as first-line treatment of advanced urothelial carcinoma in patients without H-Ras nor K-Ras mutations. Randomised phase II study. - EU-CTR (2009-011882-10). [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011882-10 | A1 |
| 51 | GENETHON (2013): G1XCGD.01 - A phase I/II, non randomized, multicenter, open-label study of autologous CD34+ cells transduced with the G1XCGD Lentiviral vector in patients with X-Linked Chronic Granulomatous Disease - EU-CTR (2012-000242-35). [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000242-35 | A1 |
| 52 | Universität Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik (2008): CC-GEMSO-2007 - A randomized, double-blind, multicenter phase II trial with gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine plus placebo in patients with chemo-naive advanced or metastatic adenocarcinoma of the biliary tract - EU-CTR (2007-005796-34). [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005796-34 | A1 |
| 53 | Johann Wolfgang Goethe-University (2012): X-CGD-Version2 - A Phase I/II Gene Therapy trial for X-CGD with a SIN gamma retroviral vector - EU-CTR (2012-001725-26). [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001725-26 | A1 |
| 54 | HOVON Foundation (2013): HOVON116 - A phase I/II feasibility study of panoninostat alone and the combination of panobinostat and decitabine prior to donor lymphocyte infusion in recipients of allogeneic stem cell transplantation with poor and very poor risk AML - EU-CTR (2012-003344-74). [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003344-74 | A1 |
| 55 | Universitätsklinikum Ulm (2011): D-III - DETECT III A multicenter, randomized, phase III study to compare standard therapy alone versus standard therapy plus Lapatinib in patients with initially HER2-negative metastatic breast cancer and HER2-positive circulating tumor cells - EU-CTR (2010-024238-46). [Zugriff: | A1 |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|--------------|--|-----------------|
| | 28.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024238-46 | |
| ICTRP | | |
| 56 | Kite, A Gilead Company (2023): KT-US-471-0140 - Expanded Access Study for the Treatment of Patients With Commercially Out-of-Specification Axicabtagene Ciloleucel - WHO ICTRP (NCT05776160). Stand des Eintrags: 02.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05776160 | A2 |
| 57 | Southwest Oncology Group (2022): U10CA180888 NCI-2022-07930 S2114 - A Randomized Phase II Trial of Consolidation Therapy Following CD19 CAR T-Cell Treatment for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Grade IIIB Follicular Lymphoma - WHO ICTRP (NCT05633615). Stand des Eintrags: 02.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633615 | A3 |
| 58 | Kite, A Gilead Company (2022): 2022-501489-24-00 KT-US-484-0136 - An Adaptive Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-23) - WHO ICTRP (NCT05605899). Stand des Eintrags: 02.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05605899 | A1 |
| 59 | University Medical Center Groningen (2022): HO161 2021-000937-15 - A Phase II Non-inferiority Study Comparing Point-of-care Produced CAR T-cell to Commercial CAR T-cells in Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma - WHO ICTRP (NCT05641428). Stand des Eintrags: 01.12.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05641428 | A3 |
| 60 | Kite Pharma, Inc. (2022): 27453 2020-005843-21-IT KT-US-982-5968 - Long-term Follow-up Study for Participants of Kite Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells - WHO ICTRP (2020-005843-21). Stand des Eintrags: 08.08.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005843-21-NL | A5 |
| 61 | Kite, A Gilead Company (2022): KT-US-482-0137 - A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating The Safety And Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Concomitant With Prophylactic Steroids In Subjects With Relapsed Or Refractory Large B-Cell Lymphoma In The Outpatient Setting - WHO ICTRP (NCT05459571). Stand des Eintrags: 01.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05459571 | A5 |
| 62 | Kite, A Gilead Company (2022): KT-US-473-0133 2021-003260-28 - A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma - WHO ICTRP (NCT05371093). Stand des Eintrags: 03.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05371093 | A1 |
| 63 | Novartis Pharmaceuticals (2022): CAR-T Cells - Real Life Study Of Care Pathway And Total Cost Of Care For Patients Under Car T-Cell Treatment Based On The | A5 |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| | PMSI French Database - WHO ICTRP (NCT05349201). Stand des Eintrags: 02.07.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05349201 | |
| 64 | Vanderbilt-Ingram Cancer Center (2021): VICC CTT 2109 - Safety and Feasibility Study of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy With YESCARTA in the Outpatient Setting - WHO ICTRP (NCT05108805). Stand des Eintrags: 01.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05108805 | A5 |
| 65 | AIDS Malignancy Consortium (2021): NCI-2021-02771 UM1CA121947 AMC-112 - Axicabtagene Ciloleucel in Relapsed or Refractory HIV-Associated Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma - WHO ICTRP (NCT05077527). Stand des Eintrags: 02.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05077527 | A1 |
| 66 | NeoImmuneTech (2021): NIT-112 - A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumor Activity of NT-I7 (Efineptakin Alfa) a Long-acting Human IL-7, Post-Kymriah® (Tisagenlecleucel), Post-Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel), or Post-Breyanzi® (Lisocabtagene Maraleucel) in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma - WHO ICTRP (NCT05075603). Stand des Eintrags: 01.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05075603 | A3 |
| 67 | Kite, A Gilead Company (2021): MOH_2022-08-21_010606 KT-US-982-5968 2020-005843-21 - Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells - WHO ICTRP (NCT05041309). Stand des Eintrags: 01.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041309 | A5 |
| 68 | Inoguchi Akihiro (2021): A phase3b study of KTE-C19 (at the time of manufacture of commercially available products) in patients with the indication on the package insert - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2013210008). Stand des Eintrags: 06.07.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2013210008 | A5 |
| 69 | Kite, A Gilead Company (2021): 2015-005008-27 KTE-C19-102 (Cohort 3) - A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma - WHO ICTRP (NCT04880434). Stand des Eintrags: 01.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04880434 | A1 |
| 70 | Dana-Farber Cancer Institute (2020): A Phase I Study of Anti-CD19 CAR T-cell Therapy With Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) in Patients With Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central Nervous System (CNS) Lymphoma - WHO ICTRP (NCT04608487). Stand des Eintrags: 01.01.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04608487 | A1 |
| 71 | The Lymphoma Academic Research Organisation (2020): ALYCANTE - Phase 2, Open-Label Study Evaluating Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B-Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) Who Are Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation - WHO ICTRP (NCT04531046). | A5 |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| | Stand des Eintrags: 02.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04531046 | |
| 72 | Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2020): 2019LS161 - Neurotoxicity Prophylaxis With Intrathecal Dexamethasone and Simvastatin in Adults Receiving Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Treatment - WHO ICTRP (NCT04514029). Stand des Eintrags: 01.11.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04514029 | A2 |
| 73 | M.D. Anderson Cancer Center (2020): 2019-1051 NCI-2020-04369 - Pilot Study of Anakinra to Mitigate CAR-T Toxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma - WHO ICTRP (NCT04432506). Stand des Eintrags: 07.11.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04432506 | A2 |
| 74 | Kite, A Gilead Company (2020): - A Phase 1/2 Open-label, Multicenter Study of Lenzilumab and Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma (ZUMA-19) - WHO ICTRP (NCT04314843). Stand des Eintrags: 05.09.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04314843 | A2 |
| 75 | University of Washington (2020): RG1006269 10418 NCI-2020-00238 - Acalabrutinib in Combination With Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CART) in B-Cell Lymphoma - WHO ICTRP (NCT04257578). Stand des Eintrags: 02.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04257578 | A2 |
| 76 | Marcela V. Maus, M.D.,Ph.D. (2019): 19-348 - A Phase 2 Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity - WHO ICTRP (NCT04150913). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04150913 | A2 |
| 77 | Jonsson Comprehensive Cancer Center (2019): NCI-2019-02887 19-000604 - IL-1 Receptor Antagonist to Prevent Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome - WHO ICTRP (NCT04205838). Stand des Eintrags: 01.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04205838 | A1 |
| 78 | Incyte Corporation (2019): INCB 39110-211 - A Phase 2 Study of Itacitinib, for the Prevention of Cytokine Release Syndrome Induced by Immune Effector Cell Therapy - WHO ICTRP (NCT04071366). Stand des Eintrags: 07.11.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04071366 | A2 |
| 79 | Kite, A Gilead Company (2019): KT-US-471-0114 2019-004803-11 - A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Rituximab in Participants With Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-14) - WHO ICTRP (NCT04002401). Stand des Eintrags: 02.02.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04002401 | A2 |
| 80 | Jazz Pharmaceuticals (2019): JZP395-201 - Prospective, Multicenter, Open-Label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Defibrotide in the Prevention of Chimeric Antigen Receptor-T-cell-associated Neurotoxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving | A5 |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| | Axicabtagene Ciloleucl (Yescarta®) - WHO ICTRP (NCT03954106). Stand des Eintrags: 07.06.2021. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03954106 | |
| 81 | Kite, A Gilead Company (2018): KTE-C19-112 2019-002291-13 - A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucl as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-12) - WHO ICTRP (NCT03761056). Stand des Eintrags: 06.02.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761056 | A1 |
| 82 | Kite, A Gilead Company (2018): KTE-C19-111 - A Phase 1/2 Multi-center Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl in Combination With Utomilumab in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma - WHO ICTRP (NCT03704298). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704298 | A2 |
| 83 | Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2018): 2017LS118 NCI-2020-04527 MT2017-45 - Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies - WHO ICTRP (NCT03642626). Stand des Eintrags: 02.03.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642626 | A2 |
| 84 | DAIICHI SANKYO Co.,Ltd. (2018): A Phase 2 Multicenter, Open-label, Single-arm Study of KTE-C19 in Japanese Patients with Refractory or Relapsed Large B Cell Lymphoma - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-183914). Stand des Eintrags: 01.06.2021. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183914 | A5 |
| 85 | Kite, A Gilead Company (2017): 2015-005007-86 KTE-C19-109 - A Multicenter, Open-label, Expanded Access Study of Axicabtagene Ciloleucl for the Treatment of Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma. - WHO ICTRP (NCT03153462). Stand des Eintrags: 01.09.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153462 | A3 |
| 86 | Kite, A Gilead Company (2017): 2017-001912-13 KTE-C19-105 - A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucl in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) - WHO ICTRP (NCT03105336). Stand des Eintrags: 02.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03105336 | A1 |
| 87 | Kite, A Gilead Company (2016): KTE-C19-106 - A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - WHO ICTRP (NCT02926833). Stand des Eintrags: 01.02.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926833 | A2 |
| 88 | Kite Pharma, Inc. (2016): KTE-C19-101 2015-005007-86-NL 016278 NCT02348216 - A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1) - ZUMA-1 - WHO ICTRP (2015-005007-86). Stand des Eintrags: 01.03.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005007-86-DE | A5 |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|-----------------|
| 89 | Kite, A Gilead Company (2015): KTE-C19-104 2015-005010-30 - A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-4) - WHO ICTRP (NCT02625480). Stand des Eintrags: 01.11.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625480 | A2 |
| 90 | Kite, A Gilead Company (2015): KTE-C19-103 2015-005009-35 - A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3) - WHO ICTRP (NCT02614066). Stand des Eintrags: 03.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614066 | A1 |
| 91 | Kite, A Gilead Company (2015): 2015-005008-27 KTE-C19-102 - A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma - WHO ICTRP (NCT02601313). Stand des Eintrags: 03.04.2023. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601313 | A1 |
| 92 | Kite, A Gilead Company (2015): 2015-005007-86 KTE-C19-101 - A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma - WHO ICTRP (NCT02348216). Stand des Eintrags: 03.10.2022. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348216 | A5 |

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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 4-152 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 4-152 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-152 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRANSFORM

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|--|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Das primäre Ziel der Studie TRANSFORM war der Vergleich der Wirksamkeit von Liso-Cel im Vergleich zum SoC im Hinblick auf das EFS bei erwachsenen Patient:innen mit einem rezidierten oder refraktären DLBCL, HGBCL, PMBCL, THRBCL oder FL3B, die eine vorherige Therapie erhalten haben, aber innerhalb von 12 Monaten rezidiert sind oder refraktär gegenüber der Erstlinientherapie sind, die eine anti-CD20 Antikörper und ein Anthracyclin beinhaltet (siehe auch Abschnitt zur Patientenpopulation). |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Die Studie TRANSFORM ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, parallele, multizentrische Phase-III-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1.</p> <p><u>Arm A:</u> 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie, bestehend aus Rituximab in Kombination mit einem der folgenden Regime: DHAP, ICE oder GDP. Gefolgt von einer HDCT (BEAM) und autoSZT bei Patient:innen, die ein Ansprechen erreichen.</p> <p><u>Arm B:</u> Fünf bis sieben Tage vor der Infusion mit Liso-Cel wurde eine LDC bestehend aus Fludarabin i.v. (30 mg/m²/Tag) und Cyclophosphamid i.v. (300 mg/m²/Tag) für 3 Tage verabreicht. Die LDC sollte mindestens zwei Tage vor der Liso-Cel-Infusion abgeschlossen sein. Liso-Cel wurde als einmalige Infusion mit einer Zieldosis von 100 × 10⁶ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zwei bis sieben Tage nach Abschluss der LDC verabreicht.</p> <p>Die Studie TRANSFORM ist in folgende Studienphasen aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Screening-Phase, bei der Patient:innen auf Eignung zur Studienteilnahme geprüft wurden, was neben der Aufnahme der Baseline-Charakteristika auch eine unstimulierte Leukapherese zur Gewinnung von PBMC für alle Patient:innen (unabhängig vom Behandlungsarm) mit einschloss • Behandlungsphase |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1:1 auf die beschriebenen Arme A und B randomisiert. Stratifiziert wurde nach dem BOR auf die Erstlinientherapie: refraktär (definiert als SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv vor 3 Monaten) vs. rezidiert (CR mit Rezidiv ab 3 Monaten) und dem sAAIPI (0 bis 1 vs. 2 bis 3). ○ Patient:innen im Kontrollarm starteten den ersten Zyklus der Salvage-Chemotherapie innerhalb der ersten 3 Tage nach Randomisierung (ein Zyklus dauert 21 Tage). Patient:innen im Interventionsarm konnten nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin zur Krankheitskontrolle während der Herstellung von Liso-Cel eine Bridging-Chemotherapie aus einem der Salvage-Chemotherapie-Regime erhalten. ○ An Tag 22 (± 7 Tage) erhielten Patient:innen im Kontrollarm den zweiten Salvage-Chemotherapie-Zyklus und Patient:innen im Interventionsarm die LDC, welche mindestens 2 bis 7 Tage vor Infusion mit Liso-Cel abgeschlossen worden sein musste. Patient:innen im Interventionsarm erhielten an Tag 29 (± 7 Tage) die einmalige Infusion mit Liso-Cel und wurden zusätzlich 2, 3 und 10 Tage nach der Infusion mit Liso-Cel untersucht (im Zeitraum von 30 bis 60 Minuten vor der Verabreichung von Liso-Cel sollten die Patient:innen eine Prämedikation mit Paracetamol (500 – 650 mg p.o.) und Diphenhydramin (25 – 50 mg p.o. oder i.v.) erhalten). ○ An Tag 43 (± 6 Tage) erhielten die Patient:innen im Kontrollarm den dritten Salvage-Chemotherapie-Zyklus. ○ Patient:innen, die bis Tag 71 (± 6 Tage) die Behandlung im Kontrollarm abbrechen, sollten frühestmöglich in einer Visite zum frühzeitigen Studienabbruch untersucht werden und zu den für alle Patient:innen geltenden Visiten an den Tagen 29, 36, 50, 64, 71, 85, 99 und 126. ○ An Tag 71 (± 6 Tage) wurden die Patient:innen aus dem Kontrollarm, welche auf die Salvage-Chemotherapie angesprochen hatten, einer HDCT nach dem BEAM-Protokoll unterzogen mit anschließender autoSZT. ● Nachbehandlungsphase-Phase (Arm A + B): Alle randomisierten Patient:innen, welche eine Studienbehandlung erhielten, sowie Patient:innen mit frühzeitigem Studienabbruch und jene mit fortschreitender Erkrankung sollten in einer Nachbehandlungsphase zu Monat 6 nach Randomisierung (± 10 Tage), sowie den Monaten 9, 12, 18, 24 und 36 oder zu Studienende ± 14 Tage auf Krankheitsstatus und Überleben nachbeobachtet werden ● Survival-Follow-Up: Nach der EOS-Visite werden alle Patient:innen alle 3 Monate (± 30 Tage) bis zum letzten Besuch des:der letzten Patient:in aufs Überleben nachbeobachtet. Zusätzliche Informationen werden innerhalb einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie mit allen Patient:innen, welche Liso-Cel erhalten haben, erhoben. ● Langzeit-Nachbeobachtungsstudie: Nach Austritt aus der Studie TRANSFORM (z. B. durch Abbruch der Studie durch den Patient:innen oder nach Abschluss der Nachbehandlungsphase) wurden alle mit Liso-Cel behandelten Patient:innen angehalten, an der |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | separaten Langzeit-Nachbeobachtungsstudie GC-LTFU-001 teilzunehmen. |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen nach Studienbeginn:</p> <p>Amendment 01:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss der Patient:innen wurde ausgeweitet auf die zusätzlichen Subtypen PMBCL und THRBCL. • Die Definitionen der Endpunkte EFS und PFS wurden modifiziert. • Das Studiendesign wurde im Hinblick auf die Dauer der in Arm A durchgeführten Zyklen der Salvage-Chemotherapie und den Erhebungszeitpunkten angepasst. Die Dauer der Zyklen wurde von 28 Tagen auf 21 Tage aktualisiert, was der klinischen Praxis entspricht. • Crossover-Kriterien wurden angepasst. • Die Empfehlungen für die Auswahl der Patient:innen mit sekundärer Beteiligung des ZNS wurde hinzugefügt. Intrathekale Behandlung wurde für Patient:innen gestattet. • Die Definition der adäquaten Organfunktion wurde angepasst, um sicherzustellen, dass Patient:innen die Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT abschließen können. • Eine zusätzliche Checkliste für die Eignung vor der Verabreichung einer HDCT, gefolgt von einer autoSZT wurde hinzugefügt. • Änderung, um eine Strahlentherapie nach Abschluss der protokollgemäßen Behandlung in beiden Armen an Stellen mit vorheriger PET-positiver Erkrankung zu ermöglichen. • Die Methode zur Berechnung des Stichprobenumfangs wurde präzisiert. • Es wurde präzisiert, dass Cetuximab nicht für die Behandlung von Zytokin-Freisetzungssyndrom oder Neurologischer Toxizität indiziert ist. • Die Einschlusskriterien wurden um einen ECOG-PS ≤ 1 eingeschränkt. • Probanden mit DVT und/oder PE und vaskulärer Tumorinvasion waren nicht zugelassen <p>Amendment 02:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie der Abschnitt über Schwangerschaftsrisiken wurden aktualisiert mit Informationen über Blut- und Gewebespenden, Empfängnisverhütung und Stillen nach Exposition gegenüber Lymphodepletion, Kombinationspräparat und/oder Liso-Cel. • Das Ausschlusskriterium einer bekannten Allergie gegen DMSO oder Dextran wurde auf Anforderung der Gesundheitsbehörde hinzugefügt. • Die Richtlinien für das Toxizitätsmanagement wurden aktualisiert, um Informationen zur Diagnose und Behandlung des Makrophagen-Aktivierungssyndroms/der hämophagozytischen Lymphohistiozytose bereitzustellen. • Die Kriterien für den Ausschluss von Probanden mit DVT und/oder PE innerhalb von 3 Monaten nach der Leukapherese und/oder DVT oder PE, die eine kontinuierliche therapeutische Antikoagulation erforderten, und Tumorinvasion oder venöse oder arterielle Gefäße wurden aktualisiert. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patient:innen sind ≥ 18 Jahre und ≤ 75 Jahre und haben die Einwilligungserklärung unterzeichnet 2) Patient:innen müssen die Einwilligungserklärung verstanden und vor Beginn jeglicher Behandlung freiwillig unterzeichnet haben 3) Patient:innen sind in der Lage und willigen ein, sich an Vorgaben des Studienprotokolls zu halten 4) ECOG-PS ≤ 1 5) Histologisch nachgewiesenes DLBCL NOS (de novo oder tiNHL), HGBCL mit MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie, PMBCL, THRBCL oder FL3B. Es muss ausreichend Tumormaterial verfügbar sein, um von der zentralen Pathologie bestätigt zu werden. Falls die Probe kurz vor dem letzten Rezidiv entnommen wurde oder nicht ausreichend Tumormaterial verfügbar ist, muss eine neue Tumorbiopsie zur Diagnosestellung durchgeführt werden. Wenn die Patient:innen refraktär auf die Erstlinientherapie sind, kann eine für die Erstdiagnose entnommene Biopsie verwendet werden, sofern ausreichend Material verfügbar ist. Anmerkung: Patient:innen mit sekundärer Beteiligung des ZNS wurden eingeschlossen. Die Auswahl der Patient:innen musste klinische Risikofaktoren für schwere Nebenwirkungen und alternative Behandlungsoptionen in Betracht ziehen. Patient:innen sollten nur eingeschlossen werden, wenn der potenzielle Nutzen das Risiko überwiegt 6) Refraktäre Erkrankung (SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv früher als 3 Monate) oder Rezidiv (definiert als CR mit Rezidiv nach mindestens 3 Monaten, aber nicht später als nach 12 Monaten) auf einen CD20-Antikörper und ein Anthrazyklin beinhaltende Erstlinientherapie. 7) [18F]FDG-PET-positive Läsionen nach Lugano Kriterien beim Screening (Deauville Wert 4 oder 5). 8) Adäquate Organfunktion, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • Adäquate Knochenmarksfunktion definiert als: ANC $\geq 1,0 \times 10^9$ Zellen/l und Thrombozyten $\geq 50 \times 10^9$ Zellen/l ohne Knochenmarkbefall • Serum-Kreatinin $< 1,5 \times$ ULN oder Kreatinin Clearance > 45 ml/min (geschätzt nach Cockcroft Gault) • ALT $\leq 5 \times$ ULN und Gesamt-Bilirubin $< 2,0$ mg/dl (oder $< 3,0$ mg/dl für Patient:innen mit Gilbert's Syndrom oder Lymphinfiltration der Leber) • Adäquate Lungenfunktion, definiert als Dyspnoe \leq Grad 1 nach den CTAE und SaO₂ ≥ 92 % in Raumluft und FEV1 ≥ 50 % • Adäquate Herzfunktion, definiert als LVEF ≥ 40 % bestimmt mit Echokardiogramm oder MUGA und durchgeführt innerhalb von 4 Wochen nach Randomisierung 9) Adäquater Venenzugang für die Leukapherese |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>10) Patient:innen müssen zustimmen, dass sie kein Blut, keine Organe, kein Spermium und keine Eizellen mindestens 12 Monate nach der LDC spenden werden.</p> <p>11) Frauen im gebärfähigen Alter müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • einen (zwei für Arm B) negativen Schwangerschaftstest, verifiziert durch das ärztliche Fachpersonal vor Beginn der Studientherapie vorweisen (ein negativer Serum-Beta-humanes chorionisches Gonadotropin [βhCG] Schwangerschaftstestergebnis zum Zeitpunkt des Screenings [Arm A and B], und innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der LDC [Arm B und Crossover]). Die Patientinnen müssen weiteren Tests während und nach Beendigung der Studiendurchführung zustimmen. Dies trifft auch zu, selbst wenn die Patientinnen abstinente von heterosexuellem Geschlechtsverkehr sind, • entweder abstinente von heterosexuellem Geschlechtsverkehr sein (dies muss monatlich bestätigt und dokumentiert werden) oder einer effektiven Verhütung ohne Unterbrechung zustimmen. Verhütungsmethoden müssen einer hocheffektiven Methode ab Zeitpunkt des Screenings bis mindestens 12 Monate nach Erhalt der LDC oder bis 12 Monate nach der letzten Chemotherapie umfassen, • zustimmen, dass sie während der Teilnahme an der Studie und mindestens 1 Jahr nach LDC nicht stillen. • Anmerkung: Hocheffektive Verhütungsmethoden werden definiert als solche mit einer geringen Fehlerrate (z. B. weniger als 1 % Misserfolg pro Jahr), wenn korrekt angewendet. Die folgenden Methoden sind Beispiele: Intrauterin, hormonell (Pille, Injektion, Implantat), Ligatur der Eileiter, Vasektomie des Partners <p>12) Männliche Patienten müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • abstinente sein (monatliche Überprüfung) oder der Kondomnutzung während des sexuellen Kontakts mit schwangeren Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter während der Studienteilnahme, während Dosisunterbrechungen und für 12 Monate nach LDC und 12 Monate nach der letzten Chemotherapie, was auch immer später zutrifft, auch wenn eine erfolgreiche Vasektomie durchgeführt worden ist, zustimmen. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Die Patient:innen haben eine bedeutende Erkrankung, Laboranomalien oder eine psychische Erkrankung, welche die Patient:innen davon abhalten würde, nach Beurteilung durch das ärztliche Fachpersonal an der Studie teilzunehmen. 2) Die Patient:innen haben eine bedeutende Erkrankung, einschließlich Laboranomalien, welcher die Patient:innen einem nicht akzeptablen Risiko aussetzt, wenn sie/er an der Studie auf Grundlage der Beurteilung des ärztlichen Fachpersonals teilnimmt. 3) Die Patient:innen haben eine bedeutende Erkrankung, der eine Interpretation der Studiendaten nach Einschätzung des ärztlichen Fachpersonals erschwert. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>4) Patient:innen, die nicht für eine HSZT geeignet sind.</p> <p>5) Patient:innen, bei denen eine alloSZT durchgeführt werden soll.</p> <p>6) Patient:innen mit primär kutanem großzelligen B-Zell-Lymphom, Epstein-Barr-Virus-positivem DLBCL, Burkitt Lymphom oder Transformation von chronischer lymphatischer Leukämie/kleinem lymphatischem Lymphom (Richter Transformation).</p> <p>7) Patient:innen mit anderen vorausgegangenen Tumorerkrankungen als aggressive refraktäre oder rezidierte NHL, außer die Patient:innen sind seit ≥ 2 Jahren krankheitsfrei, folgende nichtinvasiven Tumore ausgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basalzellkarzinom der Haut • Plattenepithelkarzinom der Haut • In situ Zervixkarzinom • In situ Brustkarzinom • Zufällige histologische Befunde von Prostatakrebs (Tumor, Knoten, Metastasen [TNM]-Stadium T1a oder T1b) oder heilbarem Prostatakrebs. • Andere komplett resezierte solide Stufe 2 Tumore mit geringem Risiko für ein Wiederauftreten <p>8) Vorherige Behandlung mit einer Gentherapie</p> <p>9) Patient:innen, die eine bereits eine CD19-gerichtete Therapie erhalten haben.</p> <p>10) Patient:innen mit aktiver Hepatitis B oder aktiver Hepatitis C werden ausgeschlossen. Patient:innen mit PCR-Nachweis der Viruslast von Hepatitis B oder C sind zugelassen. Patient:innen, welche positiv auf das Hepatitis-B-Oberflächenantigen und/oder den anti-Hepatitis-B-Core-Antigen-Antikörper sind, aber keine Viruslast haben, sind geeignet und sollten für eine prophylaktische antivirale Therapie in Betracht gezogen werden. Patient:innen mit einer HIV-Vorgeschichte sind ausgeschlossen.</p> <p>11) Patient:innen mit unkontrollierter Pilzinfektion, bakteriellen, viralen oder anderen Infektion (einschließlich Tuberkulose) trotz angemessener antibiotischer oder anderweitiger Behandlung.</p> <p>12) Aktive Autoimmunerkrankung, welche Immunsuppressiva benötigt.</p> <p>13) Eine der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinwilligung: Herzversagen Klasse III oder IV, definiert durch die NYHA, kardiale Angioplastie oder Stenting, myokardialer Infarkt, instabile Angina oder andere klinisch signifikante Herzkrankheiten als Vorerkrankung.</p> <p>14) Vorerkrankung mit oder ohne Vorliegen von klinisch relevanten ZNS-Pathologien wie Epilepsie, Krampfanfällen, Aphasie, Schlaganfall, zerebrales Ödem, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson, andere zerebrale Krankheiten, Hirnorganischem Psychosyndrom oder Psychosen.</p> <p>15) Progressive vaskuläre Tumorinvasion, Thrombose oder Embolie.</p> <p>16) Venenthrombose oder Embolien, die nicht durch eine Therapie mit Koagulanzen stabilisiert sind.</p> <p>17) Schwangere oder stillende Frauen.</p> <p>18) Verwendung eines der folgenden Arzneimittel:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Therapeutische Dosen von Kortikosteroiden (definiert als > 20 mg/Tag Prednison oder gleichwertig) innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Leukapherese. Physiologischer Ersatz, topische und inhalierte Steroide sind erlaubt. • Zytotoxische Chemotherapeutika, welche nicht lymphotoxisch sind, und intrathekale Chemotherapien müssen ≥ 7 Tage vor der Leukapherese beendet worden sein. • Lymphotoxische Chemotherapeutika (wie z. B. Cyclophosphamid, Ifosfamid oder Bendamustin) 2 Wochen vor der Leukapherese. • Experimentelle Wirkstoffe innerhalb von 4 Wochen vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung, außer kein Ansprechen auf oder PD unter der experimentellen Therapie ist dokumentiert und mindestens 3 Halbwertszeiten sind vor der Leukapherese vergangen. • Immunsuppressive Therapien innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Leukapherese (z. B. Calcineurininhibitoren, Methotrexat oder andere Chemotherapeutika, Mycophenolat, Rapamycin, Thalidomid, immunsuppressive Antikörper wie anti-Tumornekrosefaktor [TNF], anti-Interleukin-6 oder anti-Interleukin-6R). • Bestrahlung innerhalb von 4 Wochen vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. Patient:innen müssen eine Progression in den bestrahlten Läsionen haben oder zusätzliche nicht bestrahlte, PET-positive Läsionen aufweisen, um geeignet zu sein. Bestrahlung einer einzelnen Läsion, falls zusätzliche nicht bestrahlte und PET-positive Läsionen vorliegen, ist bis zu 2 Wochen vor der Leukapherese erlaubt. • Systemische immunstimulierende Reagenzien (einschließlich aber nicht ausschließlich Interferon und Interleukin-2) innerhalb von 6 Wochen oder 5 Halbwertszeiten des Medikaments, je nachdem, was kürzer ist, vor der Liso-Cel -Infusion. • Bekannte Allergien gegen Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Dextran. |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studien-durchführung | Die Studie wurde an 53 Zentren in 11 Ländern weltweit durchgeführt: Länder: USA, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Spanien, Schweden, Schweiz und das Vereinigte Königreich. |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Alle Patient:innen wurden einem Screening und anschließender Leukapherese unterzogen. Danach wurden die Patient:innen randomisiert. Arm A: Kontrollarm: |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Patient:innen in der Kontrollgruppe erhielten SoC mit 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüferin, bestehend aus einem der folgenden Regime:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-DHAP: Rituximab 375 mg/m² – Tag 1, Dexamethason 40 mg – Tag 1 bis 4, Cytarabin 2 × 2000 mg/m² – Tag 2, Cisplatin 100 mg/m² – Tag 1 oder • R-ICE: Rituximab 375 mg/m² – Tag 1, Ifosfamid 5000 mg/m² – Tag 2, Etoposid 100 mg/m² – Tag 1 bis 3, Carboplatin AUC 5 (Maximaldosis 800 mg) – Tag 2 oder • R-GDP: Rituximab 375 mg/m² – Tag 1, Dexamethason 40 mg – Tag 1 bis 4, Gemcitabin 1000 mg/m² – Tag 1 und 8, Cisplatin 75 mg/m² – Tag 1 <p>Patient:innen, die ein Ansprechen (CR, PR) erreichen, erhielten nachfolgend eine HDCT nach dem BEAM-Schema und einer autoSZT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carmustin (BCNU) 300 mg/m² – Tag 1 • Etoposid 200 mg/m² – Tag 2 bis 5, • Cytarabin 200 mg/m² – Tag 2 bis 5, • Melphalan 140 mg/m² – Tag 6, und • autoSZT <p>Arm B: Interventionsarm:</p> <p>Fünf bis sieben Tage vor der Infusion mit Liso-Cel wurde eine LDC bestehend aus Fludarabin i.v. (30 mg/m²/Tag) und Cyclophosphamid i.v. (300 mg/m²/Tag) für 3 Tage verabreicht. Die LDC sollte mindestens zwei Tage vor der Liso-Cel-Infusion abgeschlossen sein. Liso-Cel wurde als einmalige Infusion mit einer Zieldosis von 100 × 10⁶ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zwei bis sieben Tage nach Abschluss der LDC verabreicht. Eine Liso-Cel Dosis bestand aus zwei individuell formulierten Komponenten bestehend aus CD4-positiven und CD8-positiven CAR-positiven T-Zellen. Im Zeitraum von 30 bis 60 Minuten vor der Verabreichung von Liso-Cel sollten die Patient:innen eine Prämedikation mit Paracetamol (500 – 650 mg p.o.) und Diphenhydramin (25 – 50 mg p.o. oder i.v.) oder falls nicht verfügbar, einem anderen H1-Antihistaminikum (p.o. oder i.v.) erhalten. Patient:innen im Interventionsarm konnten während der Herstellung von Liso-Cel nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüferin eine Bridging-Chemotherapie zur Krankheitskontrolle mit einem der unter dem Abschnitt „Kontrollarm“ aufgeführten Immunchemotherapie-Regime erhalten. Die Bridging-Chemotherapie musste 7 Tage vor LDC beendet werden. Zusätzlich sollten die Patient:innen mit einem PET vor Start der LDC untersucht werden.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| 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 | <p>Primäres Zielkriterium</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit bei Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt wurden, mit Patient:innen, die nach SoC behandelt wurden, definiert als EFS</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Wirksamkeit bei Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt wurden, mit Patient:innen, die nach SoC behandelt wurden, definiert als CRR, PFS und Gesamtüberleben • Vergleich anderer Parameter der Wirksamkeit, definiert als DOR, ORR und PFS der Folgetherapie • Vergleich der Wirksamkeitsraten (EFS, PFS, OS) 6, 12, 24 und 36 Monate nach der Randomisierung • Vergleich der Sicherheit, definiert als Art und Häufigkeit von UE, SUE und Laboranomalien. • Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit in klinischen, histologischen und molekularen Subgruppen. • Vergleich der HRQoL mittel EORTC QLQ-C30 (Fatigue, kognitive und physische Funktionsskalen) und FACT-LymS. • Vergleich der Nutzung von Krankenhausressourcen. • Beschreibung der Rate an HDCT und autoSZT. • Bewertung des Ansprechens 3 Monate nach autoSZT. <p>Explorative Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung des PK-Profiles von Liso-Cel. • Bewertung der pharmakodynamischen Marker von Liso-Cel, einschließlich B-Zell-Aplasie und löslicher Biomarker wie Chemokine und Zytokine. • Bewertung der gegen Liso-Cel gerichteten Immunreaktionen. • Bewertung der Rolle des Tumors und der Tumormikroumgebung bei den Mechanismen des Ansprechens auf und der Resistenz gegen Liso-Cel. • Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patient:innen mit Crossover zu Liso-Cel. • Beschreibung von Veränderungen in den anderen Bereichen der HRQoL unter Verwendung der übrigen Unterskalen des EORTC QLQ-C30 (d. h. derjenigen, die nicht in den sekundären Zielkriterien aufgeführt sind). • Beschreibung von Veränderungen des Gesundheitsnutzens und des globalen Gesundheitszustands anhand des EQ-5D-5L. <p>Alle Endpunkte zur Wirksamkeit sowie die Fragebögen zur Ermittlung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität der Patient:innen wurden in beiden Studienarmen bis zu 3 Jahren nach Randomisierung erhoben.</p> <p>Alle Sicherheitsendpunkte wurden gemäß NCI CTCAE Version 4.0 nach Schweregrad bewertet und während der Behandlungsphase sowie innerhalb von 90 Tagen danach erhoben.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | s. Item 3b. Es gab keine relevanten Veränderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn. |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Man geht davon aus, dass Patient:innen, die mit SoC behandelt werden, ein medianes EFS von 3 Monaten aufweisen. Für Patient:innen, die die Behandlung mit Liso-Cel erhalten, wird ein medianes EFS (äquivalent zum HR) von 0,55 unter der Annahme einer exponentiellen Verteilung) von 5,55 Monaten erwartet, was einer Verlängerung des EFS von 81 % gegenüber SoC entspricht. Die Überlegenheit von Liso-Cel gegenüber SoC soll nach etwa 60 % der Beobachtungszeit (etwa 71 EFS-Ereignisse) in einer Interim-Analyse gezeigt werden. Unter diesen Annahmen und unter Verwendung eines Log-Rank-Tests mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % bieten 119 EFS-Ereignisse eine statistische Power von mindestens 90 %, um die Nullhypothese einer HR größer oder gleich 1 zurückzuweisen.</p> <p>Bei einer maximalen Randomisierungsrate von etwa 12 Patient:innen pro Monat und einer Abbruchrate von 20 % vor der ersten Bewertung des Ansprechens sowie einer jährlichen Abbruchrate von 10 % (30 % kumulativ) ergibt sich somit eine Fallzahl von 182 Patient:innen, welche randomisiert werden. Aufgrund einer Fehlerquote des Screenings von 15 % sollen insgesamt 215 Patienten untersucht werden.</p> <p>Die Berechnungen und Simulationen zur Fallzahl wurden mit der Software EAST 6.3 (Cytel Inc.) durchgeführt.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Es werden drei Interimanalyse durchgeführt.</p> <p>Der Zweck der ersten Interimanalyse besteht darin, 9 Wochen nach der Randomisierung (nach 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie für Arm A und 5 Wochen nach der Liso-Cel-Infusion) die Behandlung aufgrund von mangelnder Wirksamkeit zu beenden, falls die Behandlung mit Liso-Cel keine Vorteile im CRR im Vergleich zum SoC zeigt. Diese Analyse wird durchgeführt, wenn bei etwa 30 auswertbaren Patient:innen (etwa 15 Patient:innen pro Arm) eine 9-wöchige Bewertung des Ansprechens durchgeführt wurde (nach 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie für Arm A und 5 Wochen nach der Liso-Cel -Infusion) oder ein Fortschreiten der Erkrankung vor diesem Zeitpunkt bestätigt wurde.</p> <p>Um die Überlegenheit von Liso-Cel gegenüber SoC aufzuzeigen, wird eine zweite Interimanalyse zum EFS nach 60 % der geplanten Gesamtereignisse (ca. 71 EFS-Ereignisse) durchgeführt. Dabei wird angenommen, dass eine Behandlung mit Liso-Cel die mediane EFS-Zeit gegenüber einer Behandlung mit SoC um etwa 81 % verlängert.</p> <p>Eine weitere Interimanalyse wird nach etwas nach 80 % der geplanten Gesamtereignisse durchgeführt.</p> |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Patient:innen, die die Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden zentral per Interactive Response Technology (IRT) randomisiert. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 8b | Einzelheiten (z. B. Block-randomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1. Sie basierte auf einer Permuted-Blocks-Randomisierungsmethode mit den folgenden Stratifizierungsfaktoren: <ol style="list-style-type: none"> 1) Bestes Gesamtansprechen (overall response, OR) auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und 2) sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3). |
| 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 | Zuteilung einer individuellen Patientennummer mit einem IRT-System. |
| 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? | s. Item 8a |
| 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? | a) Nein b) Nein c) Nein |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der | s. Item 11a |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | Ähnlichkeit von Interventionen | |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Analysepopulationen:</p> <p><u>ITT-Population</u> Alle randomisierten Patient:innen eines Behandlungsarms, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten, wobei die Analysen gemäß der randomisierten Behandlungs-zuweisung durch das IRT-System durchgeführt wurden.</p> <p><u>Safety-Population</u> Alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der o. g. Studienmedikation erhalten haben, wobei die Analysen nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung durchgeführt wurden (unabhängig von der vom IRT-System zugewiesenen randomisierten Behandlung). Für die Verträglichkeitsanalysen der Studie TRANSFORM werden präspezifizierte Crossover-Populationen dargestellt, diese haben im Kontext der Nutzenbewertung keine praktische Relevanz.</p> <p><u>HRQoL-Population</u> Dieses Analyseset wird für jedes PRO-Instrument, also jeden Fragebogen (d. h. EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und FACT-LymS) definiert als alle Patient:innen der ITT-Population, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Fragebogen ausgefüllt haben. Die HRQoL-Population wird ausschließlich für die longitudinale Analyse der PRO im Rahmen eines MMRM verwendet.</p> <p>Primäre Wirksamkeitsanalyse: Der primäre Endpunkt ist das EFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, PD, Nichterreichen von CR oder PR bis 9 Wochen nach Randomisierung oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken, je nachdem, was zuerst eintritt. Der Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken basiert auf der Einschätzung des ärztlichen Fachpersonals und die entsprechenden Daten werden im elektronischen Fallberichtsformular (eCRF) erfasst. Der Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie wird vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datum der Bildgebung (oder eines anderen objektiven Befunds) erfasst, der als Grundlage für den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie dient.</p> <p>Die Bewertung des primären Ansprechens basiert auf der zentralen Bewertung durch das IRC, die Bewertung des unterstützenden Ansprechens auf der Bewertung des ärztlichen Fachpersonals. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt in erster Linie nach den Richtlinien der Lugano-Klassifikation.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse: Für die CRR wird der CMH-Test mit Stratifikationsfaktoren als Strata für die Analyse und die Berechnung der p-Werte verwendet. Für PFS und OS wird eine ähnliche Analysestrategie wie für EFS angewandt. Da die Patient:innen aus Arm A die Möglichkeit eines Crossovers hatten, werden zusätzlich die RPSFT-Methode, die IPCW-Methode und das Two-stage-Weibull-Modell für die Analyse des OS verwendet.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Es wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt EFS und die sekundären Endpunkte CRR, PFS und OS (nur bei mehr als 10 Patient:innen pro Gruppe) basierend auf den Patientencharakteristika zur Baseline für folgende Charakteristika berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Konsolidierte Abstammung (weiß vs. andere) • Region (Europa vs. USA) • NHL-Typ (DLBCL vs. HGBCL vs. PMBCL) • DLBCL-NOS Subtyp (de novo vs. tiNHL) • DLBCL-Subtyp basierend auf Zellursprung (GCB vs. ABC, non-GCB) • NHL-Subtyp basierend auf Chromosomentranslokation (DHL/THL vs. non-DHL/THL) • Status des vorherigen Ansprechens (refraktär vs. rezidiert) • Status des vorherigen Ansprechens auf die Chemotherapie (chemorefraktär vs. chemosensitiv) • sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3) • ECOG-PS (0 vs. ≥ 1) • SPD (≤ 50 cm² vs. > 50 cm²) • LDH (< 500 U/l vs. ≥ 500 U/l) |
| 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 | a) Anzahl randomisierter Patient:innen: 184 Patient:innen eingeschlossen b) Anzahl tatsächlich behandelter Patient:innen: 181 c) Anzahl der in der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigten Patient:innen: 184 |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--|---|---|
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studienbeginn: Am 23.10.2018 unterzeichneten die ersten Patient:innen eine Einverständniserklärung für die Studie. Geschätztes Studienende: 08.12.2023 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Nicht zutreffend. |
| a: nach CONSORT 2010. Abkürzungen: Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgenommen. | | |

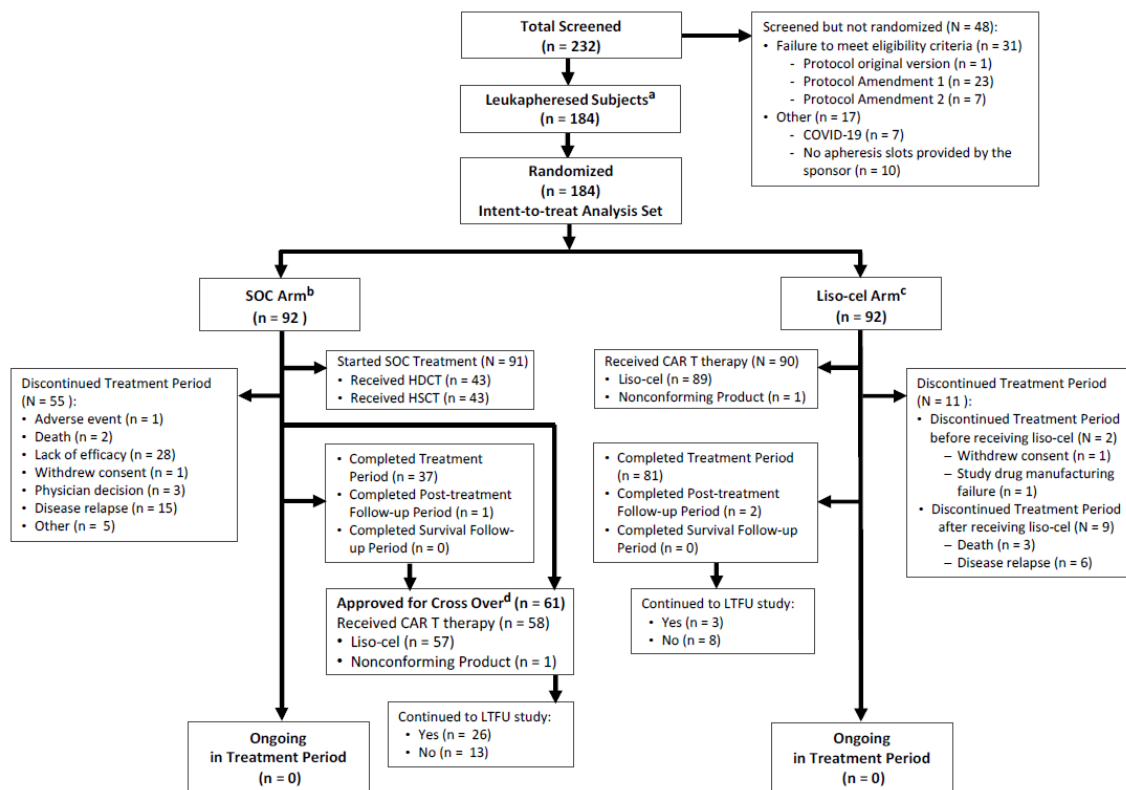


Abbildung 4-158 (Anhang): Flow-Chart für die Studie TRANSFORM (Datenschnitt vom 13.05.2022)

Tabelle 4-153: (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ZUMA-7

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Das primäre Ziel der Studie ZUMA-7 ist die Bewertung der Wirksamkeit von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur SoC bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Die Studie ZUMA-7 ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-3-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber SoC bei erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL. Erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach einer Erstlinien-Chemotherapie mit Rituximab und einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie werden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhalten entweder Axicabtagen-Ciloleucel oder SoC. <u>SoC-Arm:</u> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>3 Zyklen einer Immunchemotherapie, bestehend aus Rituximab in Kombination mit einem der folgenden Regime: DHAP/DHAX, ICE, ESHAP oder GDP. Gefolgt von einer HDCT und autoSZT bei Patient:innen, die ein Ansprechen erreichen.</p> <p><u>Axicabtagen-Ciloleucel-Arm:</u></p> <p>Einmalige Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven T-Zellen/kg.</p> <p>Die Studie ZUMA-7 ist in folgende Studienphasen aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Screening-Phase: Die Screening-Phase begann mit dem Tag, an dem der Patient/die Patientin die vom Institutional Review Board (IRB) und Independent Ethics Committee (IEC) genehmigte Einwilligungserklärung unterschrieben hat und dauerte bis zur Bestätigung der Eignung für die Studie und Randomisierung in die Studie an. Die Patient:innen bekamen eine eindeutige Identifikationsnummer zugewiesen, wurden nach den festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert und anschließend, bei Erfüllung der Kriterien, über das IRT-System in einen der Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie und sAAIPI. • Behandlungsphase: Patient:innen im Interventionsarm erhielten eine Leukapherese und konnten zur Krankheitskontrolle während der Herstellung von Axicabtagen-Ciloleucel eine nicht krankheitsmodifizierende Bridging-Therapie, die auf Kortikosteroide beschränkt war, für 1 – 4 Tage erhalten. Patient:innen im Kontrollarm erhielten nach der Randomisierung den ersten Zyklus eines der Immunchemotherapie-Regime. Patient:innen im Interventionsarm, welche eine Bridging-Therapie erhalten hatten, sollten diese mindestens 5 Tage vor der Gabe von Axicabtagene Ciloleucel abgeschlossen haben. Während Patient:innen im Kontrollarm den zweiten Immunchemotherapie-Zyklus erhielten, unterzogen sich die Patient:innen im Interventionsarm der LDC. Patient:innen im Interventionsarm erhielten dann die einmalige Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel und die Patient:innen im Kontrollarm den dritten Zyklus des Immunchemotherapie-Regimes. An Tag 50 (nach der Randomisierung) wurde das Ansprechen (entsprechend der Lugano-Klassifikation) auf die Immunchemotherapie im Kontrollarm und die Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel im Interventionsarm beurteilt. Patient:innen aus dem Kontrollarm, welche auf die Immunchemotherapie angesprochen hatten, führen mit einer HDCT mit anschließender autoSZT fort. Vor der HDCT wurde bei den Patient:innen im Kontrollarm, die mit der HDCT und autoSZT fortfahren sollten, eine Leukapherese zur Stammzellgewinnung durchgeführt. • Nachbehandlungsphase: Alle randomisierten Patient:innen, welche eine Studienbehandlung erhielten, sollten in einer Nachbehandlungsphase bis Tag 150 auf Krankheitsstatus und Überleben beobachtet werden. • Long-Term Follow-Up-Phase: Alle Patient:innen, die zu dem Zeitpunkt der Erhebung noch leben, werden alle 3 Monate bis Monat 24 und dann alle 6 Monate bis |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | zum Studienende nach Monat 60 zur Beurteilung der Erkrankung und des Überlebens weiterverfolgt. Zusätzliche Informationen werden für Patient:innen, welche Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben, erhoben. Da das Studienprotokoll der Studie ZUMA-7 einen Gentransfer beinhaltet, ist eine Nachbeobachtungszeit von ca. 15 Jahren nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel vorgesehen. |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen nach Studienbeginn: SAP-Amendment#1 vom 22.06.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichen von „initiating“ bei Ansprechen auf die Erstlinientherapie. • Überarbeitung des Zeitplans für die primäre Analyse der EFS, die durchgeführt werden soll nachdem alle Patient:innen die Möglichkeit hatten, in der Visite Monat 9 untersucht zu werden und etwa 250 EFS-Ereignisse beobachtet worden sind. • Spezifizierung der akzeptablen Untergrenze für die beobachteten EFS-Ereignisse von 225, um die statistische Power für die primäre Analyse innerhalb von 5 % der angestrebten 90 % zu halten. • Spezifizierung, dass die primäre Analyse des OS spätestens 5 Jahre nach Randomisierung des:der ersten Patient:in stattfinden soll. <p>Protokoll-Amendment 04 vom 19.03.2019:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Stratifizierungsfaktoren „Rezidiv \leq 6 Monate nach Beginn der Erstlinientherapie“ und „Rezidiv $>$ 6 und \leq 12 Monate nach Beginn der Erstlinientherapie“ wurden erweitert auf „Rezidiv \leq 6 Monate nach Erstlinientherapie“ und „Rezidiv $>$ 6 und \leq 12 Monate nach Erstlinientherapie“. • Anzahl von Studienzentren von etwa 60 auf etwa 80 aktualisiert. • Studiendauer für Patient:innen, die in den Axicabtagen-Ciloleucel-Arm randomisiert wurden, von 5 Jahren auf 15 Jahre korrigiert (ein Tippfehler, die Studiendauer für diese Patient:innen beträgt 15 Jahre). • Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Definition des LBCL aktualisiert auf WHO 2016 (Swerdlow et al., 2016) <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLBCL NOS (einschließlich ABC/GCB) ▪ HGBCL mit oder ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6-Rearrangements ▪ DLBCL transformiert aus einem FL (tFL) ▪ THRBCL ▪ DLBCL assoziiert mit einer chronischen Entzündung, ▪ primär kutanes DLBCL der unteren Extremität („leg type“) ▪ Epstein-Barr-Virus (EBV)-positives DLBCL ○ Der Zeitrahmen für PR „BOR nach mindestens 6 Zyklen und bioptisch nachgewiesener Resterkrankung oder Krankheitsprogression \leq 12 Monate nach Beginn der Therapie“ wurde auf „\leq 12 Monate nach |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>Erstlinientherapie“ erweitert. Der Zeitrahmen für ein Rezidiv wurde von „CR nach Erstlinientherapie, gefolgt von einem biologisch nachgewiesenen Rezidiv \leq 12 Monate nach Beginn der Erstlinientherapie“ auf „\leq 12 Monate nach Erstlinientherapie“ erweitert.</p> <p>Amendment 05 vom 25.06.2020:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine zweite OS-Interimsanalyse wurde hinzugefügt, wenn etwa 160 Todesfälle beobachtet wurden oder nicht später als 4 Jahre nach der Randomisierung des:der ersten Patient:in. Eine Rho-Family-Funktion wurde für die Aufteilung der alpha-Werte für die Interims- und Primäranalyse des OS verwendet • Der Wortlaut der Definition des LBCL wurde überarbeitet, um zu verdeutlichen, dass das Einschlusskriterium ABC/GCB einschließt. |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch nachgewiesenes LBCL, einschließlich der folgenden Entitäten: <ul style="list-style-type: none"> • DLBCL NOS (de novo oder tFL) (einschließlich ABC/GCB) • HGBCL mit oder ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6-Rearrangements • DLBCL aus einem FL • THRBCL • DLBCL assoziiert mit einer chronischen Entzündung, • primär kutanes DLBCL der unteren Extremität („leg type“) • Epstein-Barr-Virus (EBV)- positives DLBCL 2. Rezidive oder refraktäre Erkrankung nach Erstlinien-Chemoimmuntherapie <ul style="list-style-type: none"> • Eine refraktäre Erkrankung ist definiert als kein CR auf die Erstlinientherapie; Patient:innen, die intolerant gegenüber der Erstlinientherapie sind, sind ausgeschlossen <ul style="list-style-type: none"> ○ PD als bestes Ansprechen auf die Erstlinientherapie ○ SD als bestes Ansprechen nach mindestens 4 Zyklen der Erstlinientherapie (z. B. 4 Zyklen R-CHOP) ○ PR als bestes Ansprechen nach mindestens 6 Zyklen und durch Biopsie nachgewiesene Resterkrankung oder Fortschreiten der Erkrankung \leq 12 Monate nach Beginn der Therapie • Ein Rezidiv ist definiert als komplette Remission auf die Erstlinientherapie, gefolgt von einem durch Biopsie |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>nachgewiesenen Krankheitsrückfall ≤ 12 Monate nach Beginn der Erstlinientherapie</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Die Patient:innen müssen eine angemessene Erstlinientherapie erhalten haben, die mindestens Folgendes umfasst <ul style="list-style-type: none"> • monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, es sei denn, das ärztliche Fachpersonal stellt fest, dass der Tumor CD20-negativ ist, und • ein anthrazyklinhaltiges Chemotherapie-Regime 4. Absicht, bei Ansprechen auf die Zweitlinientherapie eine HDCT und autoSZT durchzuführen 5. Die Patient:innen müssen eine röntgenologisch dokumentierte Erkrankung haben 6. Keine bekannte Vorgeschichte oder Verdacht auf eine Beteiligung des ZNS durch ein Lymphom 7. Mindestens 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was kürzer ist, müssen seit einer früheren systemischen Krebstherapie vergangen sein, wenn die Patient:innen ihre Einwilligung geben 8. Alter von 18 Jahren oder älter zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung 9. ECOG PS von 0 oder 1 10. Adäquate Knochenmark-, Nieren-, Leber-, Lungen- und Herzfunktion, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1000/\mu\text{l}$ • Thrombozytenzahl $\geq 75.000/\mu\text{l}$ • Absolute Lymphozytenzahl $\geq 100/\mu\text{l}$ • Kreatinin-Clearance (geschätzt nach Cockcroft-Gault) ≥ 60 ml/min • Serum-Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase $\leq 2,5$ obere Grenze der Norm • Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ mg/dl, außer bei Patient:innen mit Gilbert-Syndrom • Ejektionsfraktion des Herzens ≥ 50 %, keine Anzeichen eines Perikardergusses, wie in einem Echokardiogramm und keine klinisch signifikanten Elektrokardiogramm-Befunde • Kein klinisch signifikanter Pleuraerguss • Basissauerstoffsättigung > 92 % bei Raumluft 11. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest haben (Frauen, die sich einer chirurgischen Sterilisation unterzogen haben oder seit mindestens 2 Jahren postmenopausal sind, gelten nicht als Frauen im gebärfähigen Alter) <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bösartige Erkrankungen in der Vorgeschichte, die nicht auf Hautkrebs oder Karzinom in situ zurückzuführen sind (z. B. Gebärmutterhalskrebs, Blasenkrebs, Brustkrebs), es sei denn, sie sind seit mindestens 3 Jahren krankheitsfrei 2. Richter-Transformation von CLL oder PMBCL in der Vorgeschichte 3. Vorgeschichte einer autoSZT oder alloSZT 4. Mehr als eine Therapielinie für das DLBCL |
|--|--|--|

| | | |
|--|--|--|
| | | <ol style="list-style-type: none"> 5. Vorherige zielgerichtete CD19-Therapie 6. Behandlung mit systemischen immunstimulierenden Wirkstoffen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Interferon und IL-2) innerhalb von 6 Wochen oder 5 Halbwertszeiten des Arzneimittels, je nachdem, was kürzer ist, vor der ersten Dosis von Axicabtagen-Ciloleucel oder SoC 7. Vorherige CAR-T-Zelltherapie oder andere genetisch modifizierte T-Zelltherapie oder vorherige Randomisierung in ZUMA-7 8. Schwere, sofortige Überempfindlichkeitsreaktion in der Vorgeschichte, die auf Aminoglykoside zurückzuführen ist 9. Vorhandensein einer Pilz-, Bakterien-, Virus- oder anderen Infektion, die unkontrolliert ist oder ein intravenöses (i.v) antimikrobielles Mittel zur Behandlung benötigen. Einfache Harnwegsinfektionen und unkomplizierte bakterielle Pharyngitis sind zulässig, wenn sie auf eine aktive Behandlung ansprechen. 10. Bekannte Anamnese einer Infektion mit HIV oder dem Hepatitis B- (HBsAg-positiv) oder Hepatitis-C-Virus (Anti-HCV-positiv). Liegt eine positive Anamnese einer behandelten Hepatitis B oder Hepatitis C vor, muss die Viruslast durch eine PCR und/oder Nukleinsäuretests nachweisbar sein. 11. Aktive Tuberkulose 12. Vorhandensein von Kathetern oder Drainagen (z. B. perkutaner Nierenkatheter, Verweil-Foley-Katheter Foley-Katheter, Gallendrainage oder Pleura-/Peritoneal-/Perikardkatheter). Dedizierte zentrale Venenzugänge (Katheter wie Port-a-Cath oder Hickman-Katheter) sind zulässig. 13. Patient:innen mit nachweisbaren malignen Zellen im Liquor oder bekannten Hirnmetastasen oder mit einer Vorgeschichte mit malignen Zellen im Liquor oder Hirnmetastasen 14. Vorgeschichte oder Vorhandensein von nicht bösartigen ZNS-Erkrankungen wie Anfallsleiden, zerebrovaskuläre Ischämie/Blutung, Demenz, Kleinhirnkrankheit oder eine Autoimmunerkrankung mit ZNS-Beteiligung 15. Patient:innen mit Beteiligung eines atrialen oder ventrikulären Lymphoms am Herzen 16. Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, kardiale Angioplastie oder Einsetzen eines Stents, instabile Angina pectoris, NYHA-Klasse II oder höher, Herzinsuffizienz oder eine andere klinisch bedeutsame Herzerkrankung innerhalb von 12 Monaten vor der Aufnahme in die Studie 17. Erfordernis einer dringenden Therapie aufgrund von Tumormasseneffekten, wie Darmverschluss oder Blutgefäßkompression 18. Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, systemische Immunsuppression und/oder systemische krankheitsmodifizierende Mittel innerhalb der letzten 2 Jahre 19. Anamnese einer idiopathischen Lungenfibrose, organisierenden Pneumonie (z. B. Bronchiolitis obliterans), medikamenteninduzierte Pneumonitis, idiopathische Pneumonitis oder Anzeichen einer aktiven Pneumonitis im CT beim Screening. Eine Strahlenpneumonitis oder Strahlenfibrose in der Vorgeschichte sind zulässig 20. Vorgeschichte einer symptomatischen tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss |
|--|--|--|

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | 21. Jeder medizinische Zustand, der die Beurteilung der Sicherheit oder Wirksamkeit der Studienbehandlung beeinträchtigen könnte 22. Schwere unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion auf Tocilizumab oder einen der in dieser Studie verwendeten Wirkstoffe in der Vorgeschichte 23. Behandlung mit einem abgeschwächten Lebendimpfstoff innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung oder voraussichtliche Notwendigkeit eines solchen Impfstoffs im Verlauf der Studie 24. Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger sind oder stillen, wegen der potenziell gefährlichen Auswirkungen der Chemotherapie auf den Fötus oder den Säugling. Patient:innen beiderlei Geschlechts, die nicht bereit sind, ab dem Zeitpunkt der Einwilligung und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis von Axicabtagen-Ciloleucel oder Salvage-Chemotherapie zu verhüten 25. Es ist nach Einschätzung des:der Prüfarztes:Prüfärztin unwahrscheinlich, dass der:die Patient:in alle gemäß Protokoll erforderlichen Studienvisits oder Prozeduren abschließt, einschließlich der Follow-Up-Visits, oder den für eine Studienteilnahme erforderlichen Anforderungen nachkommt |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studien-durchführung | Die Studie wurde an etwa 80 Zentren in Nordamerika, Europa und Israel durchgeführt. |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | SoC-Arm 2 – 3 Zyklen einer Salvage-Chemotherapie, bestehend aus einem der folgenden Regime: R-DHAP/DHAX, R-ICE, R-ESHAP oder R-GDP (Wirkstoffe nachfolgend aufgeführt): <ul style="list-style-type: none"> • R-DHAP/R-DHAX: Rituximab 375 mg/m² vor der Chemotherapie, Dexamethason 40 mg/Tag – Tag 1 bis 4, Cytarabin 2 × 2000 mg/m² alle 12 Stunden in 2 Dosen – Tag 2, Cisplatin 100 mg/m² als 24-Stunden-Infusion (oder Oxaliplatin 100 mg/m²) – Tag 1 oder • R-ICE: Rituximab 375 mg/m² vor der Chemotherapie, Ifosfamid 5000 mg/m² als 24-Stunden-Infusion – Tag 2, Etoposid 100 mg/m² – Tag 1 bis 3, Carboplatin AUC 5 (Maximaldosis 800 mg) – Tag 2 oder • R-GDP: Rituximab 375 mg/m² – Tag 1 (oder Tag 8), Dexamethason 40 mg – Tag 1 bis 4, Gemcitabin 1000 mg/m² – Tag 1 und 8, Cisplatin 75 mg/m² (oder Carboplatin AUC 5) – Tag 1 • R-ESHAP: Rituximab 375 mg/m² – Tag 1, Etoposid 40 mg/m²/Tag i.v. – Tag 1 bis 4, Methylprednisolon 500 mg i.v. – Tag 1 bis 4 oder 5, Cytarabin 2 × 2000 mg/m² – Tag 5, Cisplatin 25 mg/m²/Tag – Tag 1 bis 4 Gefolgt von folgender Therapie bei Patient:innen, die ein Ansprechen erreichen: <u>HDCT + autoSZT:</u> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>Die HDCT und die autoSZT wurden nach den jeweiligen Vorgaben der Studienzentren durchgeführt. Ein häufig verwendetes Schema der HDCT ist dabei BEAM.</p> <p>Axicabtagen-Ciloleucel-Arm</p> <p>Einmalige Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven T-Zellen/kg.</p> |
| 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 | <p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das primäre Ziel der Studie ZUMA-7 ist es, die Überlegenheit von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber SoC anhand des EFS zu bestimmen <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Wirksamkeit von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur SoC hinsichtlich der ORR. Bewertung der Wirksamkeit von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur SoC hinsichtlich des OS. Bewertung der Wirksamkeit von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur SoC hinsichtlich des PFS. Bewertung der Wirksamkeit von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur SoC hinsichtlich der DOR (bei Patient:innen, die ein Ansprechen (CR, PR) gezeigt haben). Bewertung der Verträglichkeit von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur SoC. |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p>s. Item 3b.</p> <p>Es gab keine weiteren relevanten Veränderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.</p> |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Im vollständigen Analyseset wird ein HR für das EFS von 0,67 angenommen. Unter der Annahme einer Exponentialverteilung für das EFS und ein medianes EFS von 4 Monaten im SoC-Arm impliziert dies eine relative Verbesserung des EFS um 50 %. Dies entspricht einem medianen EFS von 4 vs. 6 Monaten (SoC- vs. Axicabtagen-Ciloleucel-Arm).</p> <p>Die primäre Analyse ist geplant, wenn etwa 270 EFS-Ereignisse beobachtet wurden. Die Anzahl der Patient:innen wurde so berechnet, dass mindestens 90 % statistische Power bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % erreicht wird, um eine 50-prozentige Verbesserung des EFS zu erkennen. Die minimale Effektgröße, die als statistisch signifikant eingestuft werden kann, ist ein HR für das EFS von 0,79 bzw. eine relative Verbesserung des EFS um 27 %. Unter Verwendung einer p-Funktion wurde das nominale Niveau für die Zwischenauswertungen sowie die Primäranalyse des Gesamtüberlebens adäquat zugewiesen. Unter der Annahme einer konkaven Verteilung, sodass 50 % der Patient:innen innerhalb der letzten 33 % der 24-monatigen Rekrutierungsperiode eingeschlossen werden, sowie einer Drop-out-Rate von 10 % bis Monat 8 (davon 5 % innerhalb des ersten Monats) im Behandlungs-Arm und 15 % bis Monat 8 (davon 10 %</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>innerhalb des ersten Monats) im Kontrollarm, sollten 350 Patient:innen randomisiert werden (175 je Behandlungsarm), um die benötigten EFS-Ereignisse nach ca. 31 Monaten nach Einschluss des:der ersten Patient:in zu erreichen</p> <p>Die Hypothesen der Studie werden mit einseitigem Alpha von 2,5 % getestet. Die primären und wichtigen sekundären Wirksamkeitseindpunkte werden durch hierarchisches Testen analysiert. Für die Analyse der ORR werden Ansprechraten von 36 % und 78 % im SoC- und Axicabtagen-Ciloleucel-Arm angenommen. Die ORR wird mit einem stratifizierten CMH-Test mit einem 2,5 %-Niveau unter den Patient:innen mit messbarer Erkrankung bei Studienbeginn getestet.</p> <p>Im FAS wird ein HR für das OS von 0,73 angenommen. Unter der Annahme einer Exponentialverteilung für das OS und einem medianen OS von 15,8 Monaten in der Kontrollgruppe, bedeutet dies eine relative Verbesserung des OS um 37 % und entspricht einer medianen Überlebenszeit von 15,8 vs. 21,6 Monaten.</p> <p>Die primäre OS-Analyse ist geplant, wenn 210 Todesfälle beobachtet wurden, wobei eine Zwischenanalyse des OS zum Zeitpunkt der primären EFS-Analyse erfolgt.</p> <p>Stratifizierte Log-Rank-Tests werden verwendet, um die Nullhypothese zu testen, dass kein Unterschied im EFS und OS unter Verwendung eines allgemeinen einseitigen Alpha-Niveaus von 2,5 % liegt. Ein stratifizierter CMH-Test wird zum Testen der ORR mit einem einseitigen Alpha-Niveau von 2,5 % verwendet.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p><u>Interimsanalyse zur Verträglichkeit</u></p> <p>Das DSMB überprüft die Sicherheitsdaten alle 6 Monate ab dem Zeitpunkt der Randomisierung der ersten Patient:innen bis zu der primären EFS-Analyse. Zusätzlich wird das DSMB die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zum Zeitpunkt der geplanten EFS-Interimanalyse überprüfen. Das DSMB wird außerdem während der gesamten Studie regelmäßig SUE sowie erwartete und unerwartete UE überprüfen. Der Sponsor kann zusätzliche Überprüfungen durch das DSMB beantragen, wenn Sicherheitsbedenken festgestellt werden.</p> <p><u>Interimsanalyse zur Wirksamkeit:</u></p> <p>Unter der Voraussetzung statistisch signifikanter Tests von EFS und ORR wird eine Interimsanalyse zum OS durchgeführt. Eine Interimsanalyse zum OS wird zum Zeitpunkt der primären EFS-Analyse durchgeführt. Eine O'Brien-Fleming-Funktion der Lan-DeMets-Methode wird verwendet, um die Signifikanz zu prüfen.</p> |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Sobald die Eignung zur Teilnahme an der Studie bestätigt ist, werden die Patient:innen im Verhältnis 1:1 in den Kontrollarm oder den Axicabtagen-Ciloleucel-Arm randomisiert, wie vom IRT-System zugewiesen. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1. Sie basierte auf einer Permuted-Blocks-Randomisierungsmethode mit den folgenden Stratifizierungsfaktoren: |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> des vorherigen Ansprechens (refraktär vs. refraktär ≤ 3 Monate nach der Erstlinientherapie vs. > 6 und ≤ 12 Monate nach der Erstlinientherapie) sAAIPI (0 – 1 vs. 2 – 3). |
| 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 | Zur Randomisierung der Patient:innen meldet sich ein autorisierter Vertreter der Prüfstelle beim IRT-System an und das System weist den Patient:innen eine Randomisierungsnummer zu. Die Randomisierung erfolgt durch Eingabe der entsprechenden Informationen, die im des IRT-Benutzerhandbuch beschrieben sind. Sobald die Daten in das IRT-System eingegeben wurden, wird ein Bestätigungsfax oder eine E-Mail an das Studienzentrum geschickt, um zu überprüfen, ob die Informationen korrekt eingegeben wurden. Die Vertreter:innen der Studienzentren erhalten eine einzige, eindeutige Randomisierungsnummer für die einzelnen Patient:innen und die zugewiesene Behandlung. Die Patient:innen werden als in die Studie eingeschlossen/randomisiert bewertet, wenn eine Randomisierungsnummer zugewiesen wurde. |
| 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? | s. Item 8a / 9 |
| 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? | a) Nein b) Nein c) Ja |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | s. Item 11a |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Analysepopulationen <u>ITT-Population</u> Die in der Studie ZUMA-7 als FAS bezeichnete ITT-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen eines Behandlungsarms. Die |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Patient:innen werden gemäß der zuerst randomisierten Behandlung unabhängig von der erhaltenen Behandlung analysiert.</p> <p><u>Safety-Population</u></p> <p>Die Teilmenge aller randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten (definiert als die erste Dosis der Chemotherapie).</p> <p>Wirksamkeitsanalyse</p> <p>Die primäre Analyse des EFS basiert auf Ereignissen, bei denen es zu einem Fortschreiten der Erkrankung kommt, und auf die Zensierungszeiten, die durch eine verblindete zentrale Überprüfung ermittelt werden. Eine Sensitivitätsanalyse des EFS basiert auf Krankheitsbeurteilungen und Zensierungszeiten, die auf der Krankheitsbeurteilung des ärztlichen Fachpersonals der Studie beruhen. Die ORR-Bewertungen werden auf der Grundlage einer verblindeten zentralen Überprüfung vorgenommen. Für die Analyse der DOR werden Krankheitsbeurteilungen verwendet, die auf einer verblindeten zentralen Überprüfung beruhen. Und für die Analyse des PFS werden Krankheitsbeurteilungen des ärztlichen Fachpersonals der Studie herangezogen.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Es wurden Subgruppenanalysen wurden spezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Status des vorherigen Ansprechens (refraktär vs. rezidiert ≤ 6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. rezidiert > 6 und ≤ 12 Monate nach der Erstlinientherapie) • sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3) • DLBCL-Subtyp basierend auf Zellursprung (GCB vs. ABC/Non-GCB) • DHL (C-MYC vs. BCL-2 oder BCL-6) • THL (BCL-2 vs. BCL-6 vs. MYC) |
| 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, | <p>a) Anzahl randomisierter Patient:innen: 359 Patient:innen</p> <p>b) Anzahl tatsächlich behandelter Patient:innen: 338 Patient:innen</p> <p>c) Anzahl der in der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigten Patient:innen: 359 Patient:innen</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--|--|---|
| | c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patient:innen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studienbeginn: Am 25.01.2018 unterzeichneten die ersten Patient:innen eine Einverständniserklärung für die Studie. Studienende (primary completion date): 25.01.2023 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Nicht zutreffend. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |
| Abkürzungen: Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgenommen. | | |

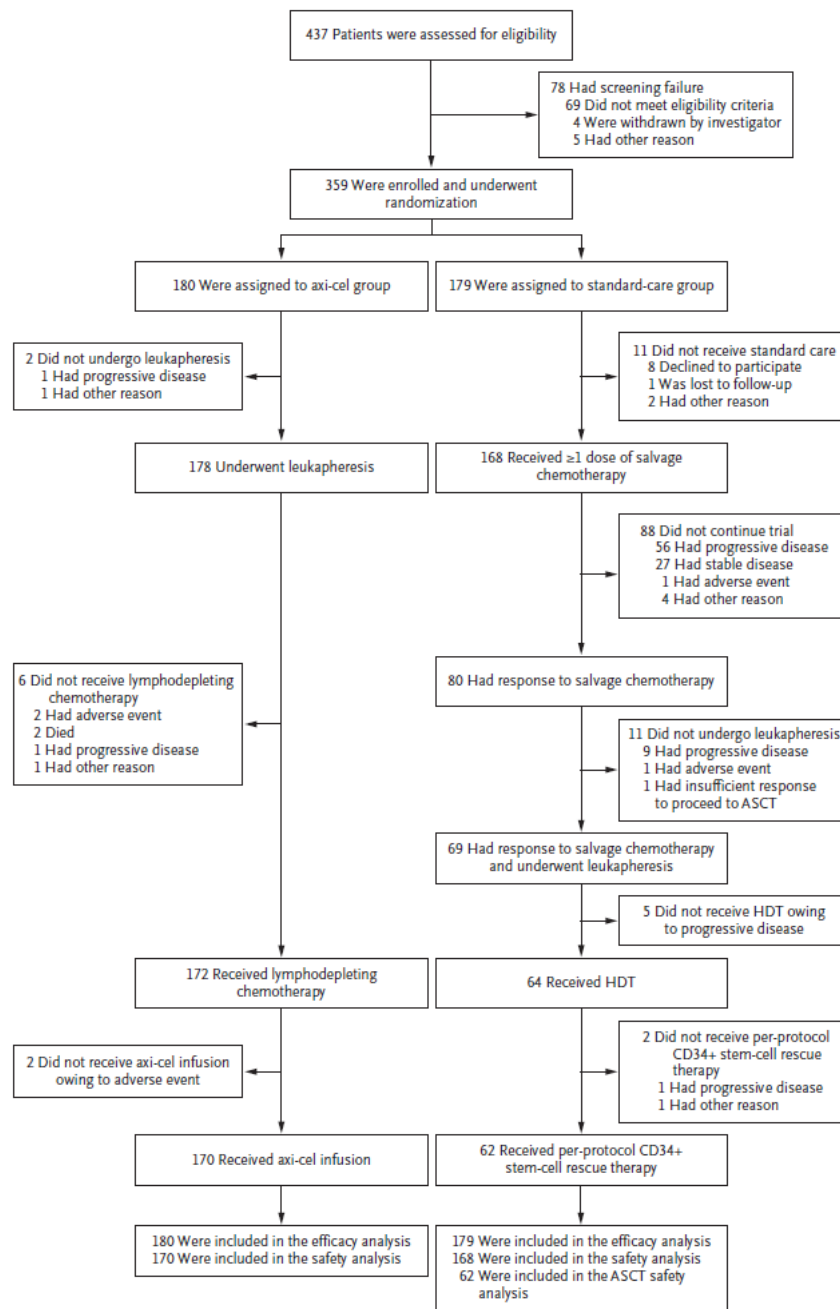


Abbildung 4-159: Flow-Chart für die Studie ZUMA-7 (Datenschnitt vom 18.03.2021)
Quelle: Locke et al. (2022)

Abbildung 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie PILOT

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| 1 | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | A phase 2 study of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) as second-line therapy in adult patients with aggressive B-cell-NHL (TRANSCEND-PILOT-017006) Ziel dieser Phase II-Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von JCAR017 (Lisocabtagen maraleucel, Liso-Cel) bei erwachsenen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|-----------------------------------|---|
| | | <p>Patient:innen mit rezidiertem oder refraktärem aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-Zell-NHL) einschließlich diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom mit MYC und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL Histologie (DHL/THL) oder follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, zu untersuchen.</p> <p>soStudiensponsor ist Celgene.</p> |
| 2 | <p>Einleitung Hintergrund</p> | <p>Hintergrund der Erkrankung</p> <p>Das Lymphom umfasst eine heterogene Gruppe von malignen hämatologischen Erkrankungen mit unterschiedlichen molekularen Merkmalen und Prognosen. Im Allgemeinen werden Lymphome in zwei große Gruppen von Neoplasien unterteilt, das NHL und das Hodgkin-Lymphom. In Europa liegt die Inzidenz von NHL bei etwa 49.533 mit einer Mortalität von 20.347 [101]. In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) liegen die Inzidenz und die Sterblichkeit bei etwa 80.450 bzw. 20.250 [102].</p> <p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist der häufigste Lymphom-Subtyp, der etwa 30 % der gesamten NHL ausmacht. Die geschätzte Inzidenz in der Europäischen Union liegt bei 3,8/100.000/Jahr und nimmt mit zunehmendem Alter zu. Etwa 10.000 Todesfälle pro Jahr sind in den USA auf DLBCL zurückzuführen.</p> <p>Das DLBCL ist eine heterogene Erkrankung mit mehreren histologischen und molekularen Subtypen. Die größte Untergruppe ist das nicht näher spezifizierte DLBCL (not otherwise specified, NOS). Eine weitere Unterteilung erfolgt in germinale B-Zell-(germinal center B-cell, GCB)-ähnliche und aktivierte B-Zell-ähnliche (activated B-cell-like, ABC) Tumore sowie primäre mediastinale B-Zell-Lymphome (PMBCL), eine eigenständige klinische Entität.</p> <p>Obwohl das follikuläre Lymphom (FL) ein indolenter Lymphomtyp ist, gilt das follikuläre Lymphom Grad 3B (FL3B) als aggressives Lymphom. Das klinische Verhalten ist dem DLBCL sehr ähnlich, und das FL erfährt häufig eine histologische Umwandlung in ein DLBCL.</p> <p>Anti-CD19 chimäre Antigenrezeptoren</p> <p>CD19 ist ein 95-kDa-Glykoprotein, das auf B-Zellen von der frühen Entwicklung bis zur Differenzierung in Plasmazellen vorhanden ist. Es ist Teil der Immunglobulin-Superfamilie und Bestandteil eines B-Zell-Oberflächen-Signaltransduktionskomplexes, der die Signaltransduktion durch den B-Zell-Rezeptor positiv reguliert.</p> <p>CD19 ist ein attraktives therapeutisches Ziel, da es von den meisten B-Zell-Malignomen, einschließlich des B-Zell-NHL, exprimiert wird. Hierbei ist hervorzuheben, dass das CD19-Antigen, außer auf Zellen der B-Zell-Linie, weder auf hämatopoetischen Stammzellen noch auf normalem Gewebe exprimiert wird.</p> <p>Anti-CD19 chimäre Antigenrezeptoren (CAR) sind variable Einzelkettenfragmente (scFv), die an eine Transmembrandomäne und zytoplasmatische Signaldomänen fusioniert sind. Die Expression der Anti-CD19 CARs in autologen T-Zellen wird durch ex-vivo-Transduktion unter Verwendung eines rekombinanten retroviralen oder lentiviralen Vektors erreicht. Der CAR wird auf der Oberfläche der T-Zellen exprimiert und richtet die transduzierten T-Zellen gegen CD19-exprimierenden</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>Lymphomzellen, was zur Erkennung CD19-spezifischer Tumorzellen, Lyse, Zytokinsekretion und T-Zellproliferation führt. In klinischen Studien haben Anti-CD19 CARs eine vielversprechende Aktivität bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit rezidivierender und refraktärer akuter lymphoblastischer B-Zell-Leukämie und B-Zell-NHL gezeigt.</p> <p>Anti-CD19 Immuntherapie: Liso-Cel</p> <p>Liso-Cel ist eine Anti-CD19-Immuntherapie aus genetisch modifizierten autologen T-Zellen, die in einer definierten Zusammensetzung verabreicht wird, um die Variabilität der CD8-positiven und CD4-positiven T-Zell-Dosis zu reduzieren. Der CAR besteht aus einem von FMC63 monoklonalen Antikörpern abgeleiteten scFv, der Immunglobulin G (IgG)4-Hinge-Region, der CD28-Transmembrandomäne, der kostimulatorischen 4-1BB (CD137)-Domäne und der CD3-Zeta-Aktivierungsdomäne. Der CD3-Zeta-Signalweg ist entscheidend für die Initiierung der T-Zell-Aktivierung und der Antitumor-Aktivität, während der 4-1BB (CD137)-Signalweg die Expansion und Persistenz von Liso-Cel verstärkt. Die Bindung des CARs an CD19, das auf der Zelloberfläche von Tumor- und normalen B-Zellen exprimiert wird, induziert die Aktivierung und Proliferation von CAR-T-Zellen, die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und die zytotoxische Abtötung von Zielzellen.</p> <p>Aktivierte CD8-positive T-Zellen haben eine schlechte Überlebensrate gezeigt, wenn die Unterstützung von CD4+ T-Zellen fehlt, und CD4+ T-Zellen sind für den Aufbau eines CD8+ T-Zell-Gedächtnisses erforderlich. Gleichmaßen verbessern CAR-positiv CD4+ T-Zellen die CAR-positiv CD8+ zytolytische Effektor T-Zell-Funktion sowohl in vitro als auch in vivo, und CAR-T-Zell-Produkte, die aus definierten CD8+ und CD4+-Untergruppen erzeugt wurden, ergaben synergistische Antitumorwirkungen in einem Maus-Tumormodell. Der Liso-Cel-Herstellungsprozess kontrolliert unabhängig voneinander die Herstellung von CD4+ und CD8+ Anti-CD19-T-Zellen und ermöglicht somit eine kontrollierte Dosis jeder Komponente. Liso-Cel ist als ein Produkt definiert, dass zum Zeitpunkt der Freigabe alle Freigabekriterien erfüllt. Jedes Produkt, das eine Komponente enthält, die eines der Freigabekriterien nicht erfüllt, wird als fehlerhaftes (nicht konformes) Produkt betrachtet.</p> |
| | Methoden | |
| 3 | Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Probeentnahme, Rekrutierungsaufbau) | <p>Die Studie wurde an 43 Zentren in den USA durchgeführt.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der:die Patient:in war zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (informed consent form, ICF) ≥ 18 Jahre alt. • Der:die Patient:in hatte die ICF verstanden und vor allen studienbezogenen Untersuchungen/Prozeduren freiwillig unterzeichnet. • Bestätigtes rezidiviertes oder refraktäres B-Zell-NHL der folgenden Histologien: DLBCL (NOS, de novo oder aus transformiertem FL [tFL]), HGBCL mit MYC und BCL2- |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>und/oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie oder FL3B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Behandlung mit einer Anthrazyklin-haltigen Chemoimmuntherapie inklusive eines Anti-CD20-Antikörpers • Patient:innen müssen einverstanden sein, kein Blut, keine Organe, kein Sperma oder Samen und keine Eizellen für Verwendung in anderen Patient:innen für mindestens ein Jahr nach Abschluss der LDC zu spenden. Es liegen nicht ausreichend Daten vor, um Empfehlungen für Organspenden nach der Liso-Cel-Infusion zu geben. Deshalb sollten Patient:innen, welche mit Liso-Cel behandelt wurden, kein Blut, keine Organe oder Gewebe oder Zellen zur Transplantation spenden. • Patient:innen sind nicht für eine HSZT (transplant non eligible, TNE) geeignet und haben gleichzeitig ausreichende Organfunktion für eine CAR-T-Zelltherapie. • Die Patient:innen mussten mindestens eines der folgenden TNE-Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter ≥ 70 Jahre ○ ECOG-PS = 2 ○ reduzierte Lungenfunktion (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) ≤ 60 %, angepasst an die geschlechtsspezifische Hämoglobinkonzentration ○ reduzierte Herzfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 50 %), welche mittels Echokardiogramm oder Multiple Uptake Gated Acquisition (MUGA)-Scan innerhalb von 4 Wochen der Bestimmung der Studieneignung ermittelt wurde ○ reduzierte Nierenfunktion (CrCl < 60 ml/min) ○ reduzierte Leberfunktion (Aspartat-Transaminase (AST)/Alanin-Aminotransferase (ALT)) $> 2 \times$ Obergrenze des Normalbereichs (Upper limit of normal, ULN) • Die Patient:innen mussten alle folgenden Kriterien zur Bestätigung adäquater Organfunktion erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sauerstoffsättigung (SaO₂) ≥ 92 % bei Raumluft und Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≤ 1 ○ LVEF ≥ 40 % ○ Kreatinin-Clearance > 30 ml/min (nach Cockcroft Gault). ○ AST/ALT $\leq 5 \times$ ULN ○ Adäquate Knochenmarkfunktion nach Einschätzung des Prüfarztes, um eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC) zu erhalten. ○ Gesamtbilirubin $< 2,0$ mg/dl (oder $< 3,0$ mg/dl bei Personen mit Gilbert-Syndrom oder lymphomatöser Infiltration der Leber). ○ Positronen-Emissionstomographie (PET)-positive Erkrankung nach Lugano-Kriterien [24] |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ○ Histologische Bestätigung der Diagnose zum Zeitpunkt des Rezidivs sowie Vorhandensein ausreichenden Tumormaterials zur Diagnosestellung (Zentrallabor) ○ ECOG PS 0,1 oder 2 ○ Adäquater vaskulärer Zugang für die Leukapherese ● Frauen im gebärfähigem Alter^a müssen folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zwei negative Schwangerschaftstests, die vom Prüfarzt verifiziert wurden (ein negatives Testergebnis für humanes Serum beta-Choriongonadotropin (β-hCG) zum Zeitpunkt des Screenings und ein negativer Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der LDC). Dies galt selbst dann, wenn die Versuchsperson echte Abstinenz^d von heterosexuellen Kontakten praktizierte. ○ Entweder Verpflichtung zu echter Abstinenz^d von heterosexuellem Kontakt (was monatlich überprüft und in den Quelldokumenten vermerkt wurde) oder Einwilligung zur Verwendung und Einhaltung wirksamer Verhütungsmethoden ohne Unterbrechung. Die Verhütungsmethoden müssen eine hochwirksame und eine zusätzliche wirksame (Barriere)-Verhütungsmethode vom Zeitpunkt des Screenings bis mindestens zwölf Monate nach Abschluss der LDC umfassen. ○ Verzicht auf das Stillen während der Studienteilnahme und für mindestens zwölf Monate nach Abschluss der LDC ○ Es gibt nicht genügend Daten, um eine Empfehlung zur Dauer der Verhütung oder des Stillens zu geben. Jede Entscheidung zur Kontrazeption und zum Stillen nach der Infusion mit Liso-Cel sollte mit dem behandelnden Arzt besprochen werden. <p><u>Hinweis:</u> Hochwirksame Verhütungsmethoden wurden definiert als solche, die bei konsistenter und korrekter Anwendung zu einer niedrigen Fehlerrate (d. h. weniger als 1 % pro Jahr) führen. Im Folgenden werden Beispiele für hochwirksame Methoden der Kontrazeption aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Intrauterinpeppar ○ Hormonell (Antibabypille, Injektionen, Implantate) ○ Ligatur der Eileiter ○ Vasektomie des Partners <ul style="list-style-type: none"> ● Männliche Patienten mussten Folgendes praktiziert haben: ● Echte Abstinenz^b (die monatlich überprüft wurde und die in den Quelldokumenten vermerkt wurde) oder sich bereit erklärt haben, während der Teilnahme an der Studie und bis mindestens zwölf Monate nach Abschluss der LDC ein Kondom während des sexuellen Kontakts mit einer schwangeren Frau oder einer Frau im gebärfähigen Alter zu benutzen, selbst nach erfolgreicher Vasektomie. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Es lagen keine ausreichenden Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung zur Dauer der Kontrazeption nach einer Behandlung mit Liso-Cel auszusprechen. Jede Entscheidung zur Kontrazeption nach der Infusion mit Liso-Cel sollte mit dem behandelnden Arzt besprochen werden. <p>^a Eine weibliche Patientin im gebärfähigen Alter (female of childbearing potential, FCBP) ist eine Frau, die: 1) irgendwann ihre Menopause erreicht hat, 2) sich keiner Hysterektomie oder bilateralen Ovariectomie unterzogen hat oder 3) nicht von Natur aus postmenopausal war (Amenorrhoe nach einer Krebstherapie schließt ein gebärfähiges Potenzial nicht aus) für mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate (d. h. hatte Menstruation jederzeit in den vorangegangenen zwölf aufeinanderfolgenden Monaten).</p> <p>^bDie echte Abstinenz wurde akzeptiert, wenn sie mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patient:innen übereinstimmte. Im Gegensatz dazu waren periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, Symptothermal-, Postovulationsmethoden) und Entzug keine akzeptablen Methoden der Kontrazeption.</p> <p>Ausschlusskriterien: Patient:innen, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) (Hinweis: Patient:innen mit sekundärer ZNS-Beteiligung konnten an der Studie teilnehmen.) • Vorgeschichte einer anderen primären Malignität, welche für mindestens zwei Jahre nicht die Remission erreicht hat. Die folgenden sind Beispiele für Ausnahmen von diesem 2-Jahres-Limit: Hautkrebs ohne Melanom, endgültig behandelter solider Tumor im Stadium 1 mit geringem Rezidivrisiko, kurativ behandelte lokalisierter Prostatakrebs und Zervixkarzinom in situ auf Grundlage einer Biopsie oder intraepitheliale Läsion auf PAP-Abstrich • Vorherige Behandlung mit einer anti-CD19-gerichteten Therapie außer vorheriger Behandlung mit Liso-Cel innerhalb dieses Protokolls • Vorherige Behandlung mit Alemtuzumab innerhalb von sechs Monaten der Leukapherese oder eine Behandlung mit Fludarabin oder Cladribin innerhalb von drei Monaten der Leukapherese • Aktive Hepatitis-B oder aktive Hepatitis-C-Infektion (Patient:innen mit einem negativen Polymerase Kettenreaktion [polymerase chain reaction, PCR-]Test zur Bestimmung der Hepatitis-B oder Hepatitis-C-Viruslast sind zugelassen; Patient:innen, welche positiv auf das Hepatitis-B-Oberflächenantigen und/oder den anti-Hepatitis-B-Core-Antikörper sind und eine negative Viruslast aufweisen, können eingeschlossen werden und sollten für eine prophylaktische antivirale Therapie in Betracht gezogen werden) • Vorgeschichte einer Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infektion • Patient:innen mit unkontrollierten systemischen Pilz-, Bakterien-, Virus- oder anderen Infektionen (einschließlich Tuberkulose) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>trotz geeigneter Antibiotika oder anderer Behandlung zum Zeitpunkt der Leukapherese oder Infusion mit Liso-Cel.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer der folgenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen innerhalb der letzten sechs Monate: <ul style="list-style-type: none"> ○ Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß der Definition der New York Heart Association ○ Herzangioplastie oder Stentimplantation ○ Myokardinfarkt ○ Instabile Angina pectoris ○ Andere klinisch bedeutsame Herzerkrankungen ○ Vorgeschichte oder Vorliegen einer klinisch relevanten Pathologie des ZNS wie Epilepsie, Krampfanfall, Aphasie, Schlaganfall, Hirnödem, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnerkrankung, organisches Hirnsyndrom oder Psychose. • Schwangere oder stillende Patientinnen. • Verwendung der folgenden untersagten Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapeutische Dosen von Kortikosteroiden (definiert als > 20 mg/Tag Prednison oder Prednison-Äquivalent) innerhalb von sieben Tagen vor der Leukapherese oder 72 Stunden vor der Infusion mit Liso-Cel. Physiologischer Ersatz, topische und inhalative Kortikosteroide sind gestattet. ○ Zytotoxische, chemotherapeutische Wirkstoffe, die nicht als lymphotoxisch angesehen wurden, innerhalb einer Woche vor Leukapherese. Orale Krebstherapien, einschließlich Lenalidomid und Ibrutinib, waren erlaubt, wenn vor der Leukapherese mindestens drei Halbwertszeiten verstrichen. ○ Lymphotoxische Chemotherapeutika (z. B. Cyclophosphamid, Ifosfamid, Bendamustin) innerhalb von zwei Wochen vor der Leukapherese. ○ Experimentelle Wirkstoffe innerhalb von vier Wochen vor der Leukapherese, es sei denn, es wurde kein Ansprechen oder eine progressive Erkrankung (PD) bei der experimentellen Therapie dokumentiert und vor der Leukapherese sind mindestens drei Halbwertszeiten verstrichen. ○ Bestrahlung innerhalb von sechs Wochen vor der Leukapherese. Die Patient:innen müssen eine fortschreitende Erkrankung (progressive disease) in bestrahlten Läsionen oder zusätzliche nicht bestrahlte, PET-positive Läsionen gehabt haben, um in Frage zu kommen. Die Bestrahlung einer einzelnen Läsion, wenn zusätzliche nicht bestrahlte, messbare PET-positive Läsionen vorhanden waren, war bis zu zwei Wochen vor der Leukapherese erlaubt. • Vorgeschichte oder Vorliegen einer klinisch relevanten Pathologie des ZNS wie Epilepsie, Krampfanfall, Aphasie, Schlaganfall, Hirnödem, schwere Hirnverletzungen, Demenz, |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Parkinson-Krankheit, Kleinhirnerkrankung, organisches Hirnsyndrom oder Psychose.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige HSZT • Der:die Patient:in wies einen signifikanten medizinischen Zustand, eine einen familiären, soziologischen oder geografischen Zustand auf, die seine Teilnahme an der Studie verhinderten. • Fortschreitende Tumorinvasion von venösen oder arteriellen Gefäßen • Venenthrombose oder Embolie ohne Behandlung mittels kontinuierlicher therapeutischer Antikoagulation |
| 4 | Intervention | <p><u>Vorbehandlung:</u></p> <p><u>Leukapherese:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach erfolgreichem Screening und Studieneinschluss wurden die teilnahmeberechtigten Patient:innen einer Leukapherese unterzogen. • Falls eine Herstellung von Liso-Cel nicht möglich war, konnte der Patient eine zusätzliche Leukapherese durchführen lassen. <p><u>Bridging-Chemotherapie:</u></p> <p>Falls vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet, war eine Bridging-Chemotherapie zur Krankheitskontrolle erlaubt. Diese musste bis mindestens sieben Tage vor der LDC abgeschlossen sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine niedrig dosierte Chemotherapie (z. B. Vincristin, Rituximab, Cyclophosphamid $\leq 300 \text{ mg/m}^2$) oder eine nicht-kurative Chemotherapie zur Krankheitskontrolle. Akzeptierte Regime beinhalteten z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bendamustin plus Rituximab ○ Rituximab, Cyclophosphamid, Etoposid, Procarbazin und Prednison ○ Rituximab, Cyclophosphamid, Epirubicin und Prednison ○ Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin und Dexamethason ○ Rituximab und Lenalidomid • Der Einsatz von anderen Regimen oder Therapeutika mit wenig/keinem Nachweis in der wissenschaftlichen Literatur für DLBCL sollte mit dem Sponsor besprochen werden. • Lokale Bestrahlung war für eine einzelne Läsion oder eine Untergruppe von Läsionen erlaubt, wenn andere nicht bestrahlte PET-positive Lymphomläsionen vorhanden waren. • Wenn während dieser Zeit eine Krebsbehandlung erforderlich war, mussten die Patient:innen weiterhin die Eignungskriterien in Bezug auf eine adäquate Organfunktion, aktive Infektionen, Schwangerschaft und das Auswaschen der vorherigen Therapie vor Beginn der LDC erfüllen. • Falls nötig, konnte vor dem Start der LDC ein erneute Leukapherese durchgeführt werden, falls die Herstellung von Liso-Cel fehlschlug. Dabei mussten keine erneuten Bildgebungen oder Biopsien durchgeführt werden <p><u>Behandlung:</u></p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Nach der Herstellung von Liso-Cel, begannen die Patient:innen die Behandlungsphase, welche mit der LDC begann und mit Tag 29 nach Liso-Cel Infusionendete.</p> <p><u>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die LDC sollte so eingeleitet werden, dass sie zwei bis sieben Tage vor der Infusion mit Liso-Cel startet und mindestens zwei Tage vor der Infusion mit Liso-Cel abgeschlossen wurde. Die LDC bestand aus Fludarabin i.v. (30 mg/m²/Tag über drei Tage) und Cyclophosphamid i.v. (300 mg/m²/Tag über drei Tage). • Die Patient:innen mussten vor Beginn der LDC auf vorliegende Infektionen untersucht werden. Bei Verdacht auf eine Infektion sollte der Patient entsprechend behandelt und die LDC bis zum Abklingen der Infektion verschoben werden. <p><u>Prämedikation vor Infusion mit Liso-Cel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen erhielten 30 - 60 Minuten vor der Verabreichung von Liso-Cel 650 mg Paracetamol p.o. und 25 – 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid (p.o. oder i.v.). • Diese Behandlungen konnten alle sechs Stunden wiederholt werden, je nach Einschätzung der Prüfärzt:innen <p><u>Infusion mit Liso-Cel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Liso-Cel wurde mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen an Tag 1, zwei bis sieben Tage nach Abschluss der LDC, verabreicht. • Jede Liso-Cel-Dosis bestand aus zwei individuell formulierten 50×10^6 lebensfähigen CD8+ CAR-positiven und 50×10^6 lebensfähigen CD4+ CAR-positiven T-Zellen. Die CD4-positiven und CD8+ Komponenten wurden aufgetaut und separat per i.v. Infusion verabreicht. • Die Vitalparameter (Temperatur, Atemfrequenz, Pulsschlag, Blutdruck und Sauerstoffsättigung) der Patienten wurden vor, während und nach Infusionen mit jeder der Liso-Cel-Komponenten überwacht. <p><u>Nachbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Nachbehandlungszeitraum wurde definiert als der Zeitraum, der am Tag 30 nach der Infusion mit Liso-Cel beginnt und mit dem 24-Monats-Besuch nach Liso-Cel endet. • Besuche wurden nach etwa zwei, drei, sechs, neun, zwölf, 15 (nur für Patient:innen mit einem erstem kompletten Ansprechen [complete response, CR] oder einem partiellen Ansprechen [partial response, PR] nach drei Monaten der Liso-Cel-Infusion), 18 und 24 Monaten nach der Infusion mit Liso-Cel durchgeführt, um den Krankheitsstatus und das Überleben zu überprüfen. • Wiederbehandlung mit Liso-Cel war erlaubt, wenn ein:eine Patient:in ein CR und darauffolgende Krankheitsprogression |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>(progressive disease, PD) aufwies und weiterhin die Einschlusskriterien erfüllte und der erneuten Behandlung zustimmte. Danach betrug das Follow-Up erneute 24 Monate.</p> <p><u>Survival Follow-Up:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach dem Ende der Nachbehandlung oder zum Zeitpunkt des Ausscheidens wurden alle Patient:innen alle drei Monate bis zum letzten Besuch des:der letzten Patient:in für das Überleben nachbeobachtet. <p><u>Langzeit-Nachbeobachtungsstudie:</u></p> <p>Alle Patient:innen, die entweder die im Protokoll festgelegte primäre Nachbeobachtungsphase abgeschlossen haben oder die nach der Infusion mit Liso-Cel vorzeitig ausgeschieden sind, wurden aufgefordert, nach Ausscheidens aus der Studie an einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie teilzunehmen. In dieser werden weitere Informationen unter einem separaten-Protokoll für bis zu 15 Jahre nach der Infusion mit Liso-Cel erfasst.</p> <p><u>Follow-Up zu Sekundärmalignomen:</u></p> <p>Sekundärmalignome werden als unerwünschte Ereignisse (UE) betrachtet und müssen als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) dokumentiert werden. Dies schließt alle weiteren primären Malignome ein, unabhängig von einer Verbindung zur Liso-Cel-Behandlung. Wenn ein:eine Patient:in eine weitere primäre Malignität entwickelt, wird der Sponsor eine Tumorprobe und Blutproben anfordern.</p> <p>.</p> |
| 5 | Ziele | <p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit, definiert als ORR von Liso-Cel bei Patient:innen mit aggressivem B-Zell-NHL. <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und Durchführbarkeit der Verabreichung von Liso-Cel anhand von UE und Laboranomalien • Bewertung anderer Parameter für die Wirksamkeit von Liso-Cel, wie z. B.: <ul style="list-style-type: none"> • CRR • EFS • PFS • OS • DOR • Charakterisierung des Pharmakokinetik (PK-)Profils von Liso-Cel im peripheren Blut, gemessen mittels qPCR-Detektion • Beschreibung von Veränderungen der HRQoL mittels des EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L und FACT-LymS und Rate der an Hospitalisierungen <p>Explorative Ziele:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung der Immunantworten auf Liso-Cel. • Charakterisierung des PK-Profiles von Liso-Cel im peripheren Blut mittels Durchflusszytometrie. • Bewertung der pharmakodynamischen Marker von Liso-Cel • Bewertung der Liso-Cel-Zell-Expansion und -persistenz • Bewertung der Eigenschaften von Liso-Cel in Bezug auf Sicherheit, PK und anti-tumorale Aktivität • Bewertung der Auswirkungen des Tumors und der Tumormikroumgebung auf das Liso-Cel-PK-Profil und das Ansprechen |
| 6 | Zielkriterien | <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR, bewertet durch das unabhängige Review-Komitee (Independent Review Committee, IRC): Anteil der Patient:innen, die ein CR oder PR gemäß der Lugano-Kriterien erreichen. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit: Art, Häufigkeit und Schweregrad von UE, einschließlich SUE und Laboranomalien. • CR Rate: Anteil der Patient:innen, die nach der <u>Infusion mit Liso-Cel</u> ein CR erreichen • DOR: Zeit vom ersten Ansprechen bis zum PD oder zum Tod • EFS: Zeit von der <u>Infusion mit Liso-Cel</u> bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, PD oder Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintritt. • PFS: Zeit von der <u>Infusion mit Liso-Cel</u> bis zur ersten Dokumentation einer PD oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. • OS: Zeit von der <u>Infusion mit Liso-Cel</u> bis zum Tod durch jegliche Ursache. • PK durch qPCR: C_{max}, t_{max} und Fläche unter der Kurve (Area under the curve, AUC), einschließlich maximaler Expansion und Dauer der Persistenz von Liso-Cel im peripheren Blut. • HRQoL gemessen mittels EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L und FACT-LymS • Hospitalisierungen • HRQoL der ambulant behandelten Patient:innen gemessen mittels EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L und FACT-LymS <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der anti-therapeutischen Antikörper gegen Liso-Cel sowie der zellulären Immunogenität |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der pharmakodynamischen Biomarker von Liso-Cel, einschließlich Anzahl der CD19+ B-Zellen, Serum-Immunglobuline, löslicher Faktoren, wie Chemokine und Zytokine sowie inflammatorischer Marker (C-reaktives Protein [CRP] und Ferritin). • Bestimmung der CD4+ und CD8+ CAR-T-Zellen pro Mikroliter im Blut mittels Durchflusszytometrie • Bewertung von Immun- und Tumorzellen auf immunmodulatorische Marker (anti-CD19) mittels Tumorbiopsien und Erforschung des Tumors und der Tumormikroumgebung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf das Vorhandensein Regulatorischer T-Zellen und die Expression von Immun-Checkpoint-Markern. • Charakterisierung der Produktspezifität von Liso-Cel (z. B. T-Zell-Subgruppen, Transduktionseffizienz, Immunophänotyp und Genexpression zum Zeitpunkt der Verabreichung und nach der Anwendung) |
| 7 | Fallzahlbestimmung | <p>Stichprobenumfangs- und Powerberechnungen wurden mittels der Software EAST[®] Version 6.4 durchgeführt.</p> <p>Für die Analyse des primären Endpunkts ORR wurde eine Fallzahl von 61 Patient:innen, die mit einem konformen Liso-Cel-Produkt behandelt wurden, berechnet.</p> <p>Basierend auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Nullhypothese H_0: ORR \leq 50 % und • der Alternativhypothese H_1: ORR $>$ 50 % <p>unter der</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annahme einer ORR von 70 % und • Der Verwendung eines exakten Binomialtests mit einem einseitigem Gesamtsignifikanzniveau von 0,025 <p>ist die Stichprobenzahl von 62 Patient:innen ausreichend, um die Nullhypothese mit einer Power von mindestens 85 % abzulehnen.</p> <p>Die Primäranalyse war geplant, nachdem 62 Patient:innen mit Liso-Cel behandelt wurden und mindestens sechs Monate nachbeobachtet wurden oder bis zum Tod, einer OD oder Studienabbruch.</p> <p>Die einseitigen Signifikanzniveaus für die Primäranalyse wurden unter Verwendung einer interpolated spending function berechnet (EAST Version 6.4.1.) Das globale einseitige Signifikanzniveau betrug 0,025.</p> |
| 8 | Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion) | Es handelte sich um eine einarmige, offene Studie, in der die Patient:innen als Intervention Liso-Cel erhielten. |
| 9 | Verblindung | Es fand keine Verblindung statt, da es sich um eine einarmige Studie mit offenem Label handelt. |
| 10 | Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode) | Die kleinste Analyseeinheit ist der:die Patient:in. Alle Patient:innen wurden einzeln den entsprechenden Analysesets erfasst und bewertet. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|-----------------------|--|
| 11 | Statistische Methoden | <p>Alle statistischen Analysen wurden mit SAS[®] Version 9.4 oder höher durchgeführt.</p> <p>Als statistischer Test für die primäre Analyse des primären Endpunkt (ORR) wurde ein Binomialtest verwendet.</p> <p style="padding-left: 40px;">H₀: ORR ≤ 40 %</p> <p style="padding-left: 40px;">H₁: ORR > 40 %</p> <p>Analysepopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukapherese-Set (ITT) : Umfasst alle geeigneten Patient:innen, die eine ICF unterzeichnet haben und sich der Leukapherese unterziehen • Liso-Cel behandelte Population: Umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Liso-Cel-Infusion erhalten haben. • HRQoL-Population: Umfasst alle Patient:innen in der Liso-Cel behandelten Population, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Fragebogen ausgefüllt haben <p>Alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen wurden auf der Basis der Liso-Cel behandelten Population durchgeführt. PROs wurden anhand der HRQoL-Analysepopulation analysiert.</p> <p>Für binäre Endpunkte wie ORR wurde die Häufigkeitsverteilung (n, %) angegeben. Die Punktschätzung wird zusammen mit dem zweiseitigen exakten 95%-KI berichtet.</p> <p>Für Time-to-Event Endpunkte wie DOR, EFS, PFS und OS wird die Kaplan-Meier (KM)-Product-Limit-Methode zur Schätzung der Überlebensfunktion verwendet. Ereignisraten zu bestimmten Zeitpunkten werden aus KM-Kurven geschätzt. Mediane Ereigniszeiten werden zusammen mit zweiseitigen 95%-KI berechnet.</p> <p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Es wurden Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte sowie wichtigsten Sicherheitsendpunkte für folgende Patientenmerkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65, ≥ 65, < 70, ≥ 70, < 75, ≥ 75) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch) • Abstammung (weiß, andere Abstammungen) • Ethnie (Hispanisch oder lateinamerikanisch, Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch) • Status des vorherigen Ansprechens (refraktär, rezidiert auf die letzte vorherige Therapie [≤ 12 Monate, > 12 Monate]) • Status des vorherigen Ansprechens (refraktär oder CR < 3 Monate, CR ≥ 3 Monate und ≤ 12 Monate, CR > 12 Monate) • Status des vorherigen Ansprechens auf eine Chemotherapie (chemorefraktär, chemosensitiv) • ZNS-Beteiligung (ja, nein) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • SPD vor der LDC ($\leq 50 \text{ cm}^2$, $> 50 \text{ cm}^2$) • LDH vor der LDC ($< 500 \text{ U/l}$, $\geq 500 \text{ U/l}$) • Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (< 3, ≥ 3) • Age-adjusted Internationaler Prognostischer Index (IPI; ≤ 2, ≥ 2, unbekannt) • ECOG-PS (< 2, 2) • Bridging-Chemotherapie zur Krankheitskontrolle (ja [Platinum-basiert, nicht-Platinum-basiert], nein) • NHL-Typ (DLBCL NOS, FL3B, HGBCL mit DLBCL-Histologie, transformiertes FL) • Organfunktion und Krankheitsstatus (A, B+C+D und A+B, C+D) <p>Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn genügend Patient:innen in jeder Subgruppe vorhanden waren. Eine Gruppierung von Subgruppenausprägungen wurde in Betracht gezogen, wenn es zu wenige Patient:innen in den Subgruppen gab. Andere Subgruppenanalysen konnten durchgeführt werden, wenn diese als angemessen erachtet wurden.</p> |
| Resultate | | |
| 12 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | <p>Patientenfluss zum Datenschnitt 24.09.2021:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gescreent gesamt: 93 • Erhalt der Leukapherese: 74 insgesamt • Mit konformem Liso-Cel-Produkt behandelt: 61 insgesamt (1 Patient:in erhielt ein nicht-konformes Produkt) • Patienten mit abgeschlossener Behandlung: 7 • In Langzeit-Nachbeobachtungsstudie übergegangen: 4 <p>Anzahl der Patienten pro Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukapherese Set (ITT): 74 • Liso-Cel behandelte Population: 61 • HRQoL-Analysepopulation: 24 <p>Das Flow-Chart ist in Abbildung 4-161 im Anschluss an diese Tabelle dargestellt.</p> |
| 13 | Aufnahme/Rekrutierung | <ul style="list-style-type: none"> • Beginn der Studie: Am 26.07.2018 unterzeichneten die ersten Patient:innen eine Einverständniserklärung für die Studie • Studienabschluss: 01.12.2022 |
| 14 | Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data) | Alle Baseline Patientencharakteristika können dem Modul 4 entnommen werden (siehe Tabelle 4-121). |
| 15 | Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, | Nicht zutreffend. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--|---|--|
| | um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren | |
| 16 | Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden | <ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt wurden 74 Patient:innen leukapherisiert und erfüllten die Ein-/Ausschlusskriterien (ITT) • Insgesamt wurden 61 Patient:innen behandelt |
| 17 | Ergebnisse und Schätzmethoden | Für die Darstellung der Ergebnisse und Schätzmethoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 |
| 18 | Zusätzliche Analysen | Die finalen Analysen werden durchgeführt, nachdem alle Patient:innen die Studie abgeschlossen oder aus jeglichem Grund abgebrochen haben. Bei den finalen Analysen werden keine formalen Hypothesentests durchgeführt. Zusätzliche Analysen können zu anderen Zeitpunkten durchgeführt werden, wenn dies für notwendig erachtet wird oder auf Verlangen der Gesundheitsbehörden. |
| 19 | Unerwünschte Wirkungen | Eine ausführliche Darstellung der Unerwünschten Ereignisse erfolgte in Modul 4 (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3) |
| Diskussion | | |
| 20 | Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung) | Die klinischen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus dieser Studie bestätigen ein positives Nutzen/Risiko-Profil in einer Population, die Patienten mehrerer Subtypen des B-Zell-Lymphoms sowie Patient:innen mit klinisch relevanten Komorbiditäten einschließt. Somit hat Liso-Cel das Potenzial, einem breiten Spektrum von Patient:innen mit DLBCL in der Zweitlinie einen signifikanten Nutzen zu bieten. |
| 21 | Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen) | Die Rücklaufquote bezogen auf die zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patienten waren bis einschließlich Monat 12 mit Ausnahme von Monat 6 (65,5 %) bei allen Patientenfragebögen bei über 80 %. Die Studie PILOT wurde in den USA durchgeführt. Es liegen somit Daten zu Patient:innen aus Studienzentren aus westlichen Industriestaaten vor, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem deutschen vergleichbar ist. Zudem gibt es keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Liso-Cel wurde von medizinischem Fachpersonal intravenös verabreicht, so dass Messungen der Compliance für diese Studie nicht anwendbar waren. |
| 22 | Bewertung der Evidenz | Nicht zutreffend. |
| a: nach TREND 2004 | | |
| Abkürzungen: Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgenommen. | | |

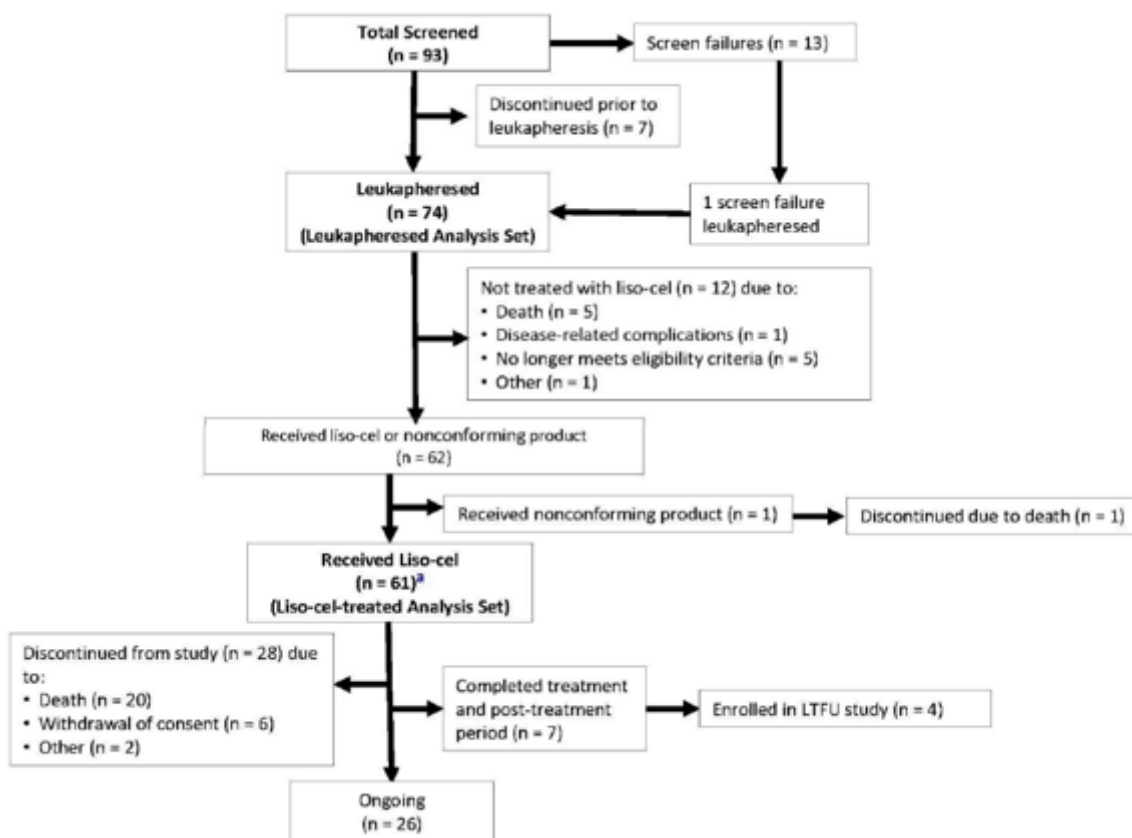


Abbildung 4-161: Flow Chart der Studie PILOT (Datenschnitt 24.09.2021)

Quelle: Studienbericht (clinical study report, CSR) der Studie PILOT, primäre Analyse vom 24.09.2021

Abkürzungen: Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; LTFU: Long-term Follow-Up

Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie TRANSCEND WORLD

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---------------------------|--|
| 1 | Titel und Zusammenfassung | <p>A phase II, single-arm, multi-cohort, multi-center trial to determine the efficacy and safety of JCAR017 in adult subjects with aggressive B-cell non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND WORLD)</p> <p>Ziel dieser Phase II-Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von JCAR017 (Lisocabtagen maraleucel, Liso-Cel) bei erwachsenen Patient:innen mit aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-Zell-NHL) zu untersuchen.</p> <p>Studiensponsor ist Celgene.</p> |
| 2 | Einleitung Hintergrund | <p>Hintergrund der Erkrankung</p> <p>Das Lymphom umfasst eine heterogene Gruppe von malignen hämatologischen Erkrankungen mit unterschiedlichen molekularen Merkmalen und Prognosen. Im Allgemeinen werden Lymphome in zwei große Gruppen von Neoplasien unterteilt, das NHL und das Hodgkin-Lymphom. In Europa liegt die Inzidenz von NHL bei etwa</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>49.533 mit einer Mortalität von 20.347 [101]. In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) liegen die Inzidenz und die Sterblichkeit bei etwa 80.450 bzw. 20.250 [102].</p> <p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist der häufigste Lymphom-Subtyp, der etwa 30 % der gesamten NHL ausmacht. Die geschätzte Inzidenz in der Europäischen Union liegt bei 3,8/100.000/Jahr und nimmt mit zunehmendem Alter zu . 10.000 Todesfälle pro Jahr sind in den USA auf DLBCL zurückzuführen.</p> <p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist eine heterogene Erkrankung mit mehreren histologischen und molekularen Subtypen. Die größte Untergruppe ist das nicht näher spezifizierte DLBCL (not otherwise specified, NOS). Eine weitere Unterteilung erfolgt in germinale B-Zell-(germinal center B-cell, GCB)-ähnliche und aktivierte B-Zell-ähnliche (activated B-cell-like, ABC) Tumore sowie primäre mediastinale B-Zell-Lymphome (PMBCL), eine eigenständige klinische Entität.</p> <p>Obwohl das folliculäre Lymphom (FL) ein indolenter Lymphomtyp ist, gilt das folliculäre Lymphom Grad 3B (FL3B) als aggressives Lymphom. Das klinische Verhalten ist dem DLBCL sehr ähnlich, und FL erfährt häufig eine histologische Umwandlung in ein DLBCL.</p> <p>Anti-CD19 chimäre Antigenrezeptoren</p> <p>CD19 ist ein 95-kDa-Glykoprotein, das auf B-Zellen von der frühen Entwicklung bis zur Differenzierung in Plasmazellen vorhanden ist. Es ist Teil der Immunglobulin-Superfamilie und Bestandteil eines B-Zell-Oberflächen-Signaltransduktionskomplexes, der die Signaltransduktion durch den B-Zell-Rezeptor positiv reguliert.</p> <p>CD19 ist ein attraktives therapeutisches Ziel, da es von den meisten B-Zell-Malignomen, einschließlich des B-Zell-NHL, exprimiert wird. Hierbei ist hervorzuheben, dass das CD19-Antigen, außer auf Zellen der B-Zell-Linie, weder auf hämatopoetischen Stammzellen noch auf normalem Gewebe exprimiert wird.</p> <p>Anti-CD19 chimäre Antigenrezeptoren (CAR) sind variable Einzelkettenfragmente (scFv), die an eine Transmembrandomäne und zytoplasmatische Signaldomänen fusioniert sind. Die Expression der Anti-CD19 CARs in autologen T-Zellen wird durch ex-vivo-Transduktion unter Verwendung eines rekombinanten retroviralen oder lentiviralen Vektors erreicht. Der CAR wird auf der Oberfläche der T-Zellen exprimiert und richtet die transduzierten T-Zellen gegen CD19-exprimierenden Lymphomzellen, was zur Erkennung CD19-spezifischer Tumorzellen, Lyse, Zytokinsekretion und T-Zellproliferation führt. In klinischen Studien haben Anti-CD19 CARs eine vielversprechende Aktivität bei erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen mit rezidivierender und refraktärer (r/r) akuter lymphoblastischer B-Zell-Leukämie (ALL) und B-Zell-NHL gezeigt.</p> <p>Anti-CD19 Immuntherapie: Liso-Cel</p> <p>Liso-Cel ist eine Anti-CD19-Immuntherapie aus genetisch modifizierten autologen T-Zellen, die in einer definierten Zusammensetzung verabreicht wird, um die Variabilität der CD8+ und CD4+ T-Zell-Dosis zu reduzieren. Der CAR besteht aus einem von FMC63 monoklonalen Antikörpern (mAb) abgeleiteten scFv, der</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>Immunglobulin G (IgG)4-Hinge-Region, der CD28-Transmembrandomäne, der kostimulatorischen 4-1BB (CD137)-Domäne und der CD3-Zeta-Aktivierungsdomäne. Der CD3-Zeta-Signalweg ist entscheidend für die Initiierung der T-Zell-Aktivierung und der Antitumor-Aktivität, während der 4-1BB (CD137)-Signalweg die Expansion und Persistenz von Liso-Cel verstärkt. Die Bindung des CARs an CD19, das auf der Zelloberfläche von Tumor- und normalen B-Zellen exprimiert wird, induziert die Aktivierung und Proliferation von CAR-T-Zellen, die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und die zytotoxische Abtötung von Zielzellen.</p> <p>Aktivierte CD8+ T-Zellen haben eine schlechte Überlebensrate gezeigt, wenn die Unterstützung von CD4+ T-Zellen fehlt, und CD4+ T-Zellen sind für den Aufbau eines CD8+ T-Zell-Gedächtnisses erforderlich. Gleichmaßen verbessern CAR-positive CD4-positive T-Zellen die CAR-positive CD8-positive zytolytische Effektor T-Zell-Funktion sowohl in vitro als auch in vivo, und CAR-T-Zell-Produkte, die aus definierten CD8-positiven- und CD4-positiven-Untergruppen erzeugt wurden, ergaben synergistische Antitumorwirkungen in einem Maus-Tumormodell. Der Liso-Cel-Herstellungprozess kontrolliert unabhängig voneinander die Herstellung von CD4+ und CD8+ Anti-CD19-T-Zellen und ermöglicht somit eine kontrollierte Dosis jeder Komponente. Liso-Cel ist als ein Produkt definiert, dass zum Zeitpunkt der Freigabe alle Freigabekriterien erfüllt. Jedes Produkt, das eine Komponente enthält, die eines der Freigabekriterien nicht erfüllt, wird als fehlerhaftes (nicht konformes) Produkt betrachtet.</p> |
| | Methoden | |
| 3 | Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Probeentnahme, Rekrutierungsaufbau) | <p>Die Kohorte 2 der Studie wurde an 13 Zentren in 10 Ländern (Belgien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich und Japan) durchgeführt.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der:die Patient:in war zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (Informed Consent Form, ICF) ≥ 18 Jahre alt. • Der:die Patient:in hatte die ICF verstanden und vor allen studienbezogenen Untersuchungen/Prozeduren freiwillig unterzeichnet. • Der:die Patient:in war willens und fähig, sich an den Zeitplan für die Studienbesuche und andere Protokollanforderungen zu halten. • Die Prüffärzt:innen hielt den:die Patient:in für geeignet, eine adoptive T-Zelltherapie zu erhalten. • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) von 0 oder 1. Patient:innen aus den Kohorten 2 und 3, die nicht für eine Transplantation geeignet waren (transplant non-eligible, TNE), sowie Patient:innen aus Kohorte 5 wurden mit einem ECOG-PS von 2 nur in die Studie aufgenommen, wenn sie alle anderen Einschlusskriterien erfüllten. • Patient:innen mit einem der folgenden Kriterien: |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: Patient:innen mit DLBCL NOS (de novo oder transformiertes follikuläres Lymphom (tFL)), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL) und FL3B nach WHO 2016 Klassifikation, nach ≥ 2 Therapielinien^a, inklusive eines Anthrazyklins und Rituximab (oder eines anderen anti-CD20 Wirkstoffs). • Kohorte 2: TNE-Patient:innen mit DLBCL NOS (de novo oder tFL), HGBCL und FL3B nach WHO 2016 Klassifikation, bei denen die Erstlinientherapie^a, einschließlich eines Anthrazyklins und Rituximab (oder eines anderen anti-CD20-Wirkstoffs), versagt hatte. <ul style="list-style-type: none"> ○ Zu den TNE-Patient:innen gehörten diejenigen, die als nicht geeignet für eine Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) und hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) aufgrund von Alter, PS oder Komorbidität, erachtet wurden, aber gleichzeitig eine ausreichende Organfunktion für eine CAR-T-Zellen-Behandlung aufwiesen. Die Patient:innen mussten mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: Alter ≥ 70 Jahre, ECOG-PS ≥ 2, reduzierte Lungenfunktion (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) ≤ 60 %, angepasst an die Hämoglobinkonzentration unter Verwendung der Dinakara-Gleichung), reduzierte Herzfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)) < 50 %), reduzierte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) oder reduzierte Leberfunktion (Aspartat-Transaminase (AST)/Alanin-Aminotransferase (ALT)) $> 2 \times$ Obergrenze des Normalbereichs (Upper limit of normal, ULN), Bilirubin > 2 mg/dl oder Leberzirrhose nach Child-Pugh-Kriterien B oder C). ○ Die Patient:innen mussten alle anderen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt haben. • Kohorte 3 (nur Japan): Patient:innen, die die Einschlusskriterien entweder für Kohorte 1 oder 2 erfüllt haben. • Kohorte 4: Patient:innen mit behandlungsnaivem HGBCL. Die Patient:innen waren für eine Anthrazyklin- und Rituximab-haltige Therapie (oder eine andere CD20-gerichtete Therapie) als Induktionstherapie vor einer Behandlung mit Liso-Cel geeignet^b. • Kohorte 5: Patient:innen mit einem Lymphom mit primärer Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) (primary central nervous system lymphoma, PCNSL), nach Versagen einer Erstlinientherapie mit HDCT und autologer Stammzelltransplantation • Kohorte 6: (In Amendment 3 entfernt) • Kohorte 7: Patient:innen, die die Einschlusskriterien für Kohorte 1 erfüllen und für ambulante Therapie geeignet sind^c |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>^a Bei Patient:innen mit transformierter Krankheit hatte der:die Patient:in mindestens zwei vorangegangene Linien systemischer Therapien für seine:ihre transformierte Krankheit (d. h. DLBCL) für Kohorte 1 und eine vorangegangene Linie für Kohorte 2, um infrage zu kommen. Die Therapielinien beinhalteten nicht diejenigen, die für eine zuvor indolente Erkrankung (d. h. folliculäres Lymphom) verabreicht wurden. Die Patient:innen benötigten kein Anthracyclin für ihr DLBCL, falls sie bereits für ihre indolenten Erkrankung damit behandelt wurden.</p> <p>^b Bei Patient:innen, die bereits eine Anthrazyklin- und Rituximab-haltige Behandlung erhalten, sollte die Eignung mit dem medizinischen Betreuer besprochen werden. Bei Patient:innen mit vollständigem metabolischem Ansprechen nach zwei Zyklen einer Salvage-Chemotherapie wurde mit der Infusion mit Liso-Cel nur im Fall eines Rückfalls begonnen.</p> <p>^c Die Patient:innen müssen die Bedingungen für eine ambulante Behandlung und Monitoring erfüllen, wie in den Leitlinien für die ambulante Verabreichung und Überwachung von Liso-Cel beschrieben.</p> <p><u>Hinweis:</u> Patient:innen mit sekundärer ZNS-Beteiligung des Lymphoms können in die Kohorten 1 bis 4 und 7 eingeschlossen worden sein; Personen mit PCNSL kamen für die Kohorte 5 in Frage. Bei der Auswahl der Patient:innen wurden klinische Risikofaktoren für schwere unerwünschte Ereignisse (UE) und alternative Behandlungsmöglichkeiten berücksichtigt. Patient:innen wurden nur dann aufgenommen, wenn die Prüfarzt:innen der Ansicht waren, dass der potenzielle Nutzen das Risiko für den:die Patient:in überwog. Für Kohorte 5 und um die Sicherheit nicht zu gefährden, wurde die Auswahl der Patient:innen auf diejenigen beschränkt, die nach vorheriger Therapie für eine Behandlung mit HDCT und autologe Stammzelltransplantation geeignet waren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologische Bestätigung der Diagnose beim letzten Rezidiv. Es muss genügend Tumormaterial für eine zentrale Bestätigung der Diagnose verfügbar gewesen sein, andernfalls wurde eine neue Tumorbiopsie angeordnet. <p><u>Hinweis:</u> Wenn bei der Versuchsperson seit der letzten Biopsie kein komplettes Ansprechen (complete response, CR) erreicht wurde, wurde die aktuellste Biopsie als ausreichend für die Teilnahme an der Studie angesehen. Bei Versuchspersonen mit PCNSL war mindestens ein entsprechender Pathologiebericht erforderlich, wenn kein archiviertes Tumormaterial zur Verfügung stand und eine wiederholte Biopsie nicht durchführbar war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patient:innen mit NHL und transformierter chronischer lymphatischer Leukämie nach Richter: Patient:innen mussten eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-positive Erkrankung nach den Lugano-Kriterien aufgewiesen haben (in Amendment 3 entfernt). • Für Patient:innen mit PCNSL: Die Patient:innen müssen eine Krankheit aufgewiesen haben, die durch den Internationalen Workshop zur Standardisierung der Baseline-Evaluierung und der Response-Kriterien beim PCNSL, die Liquorzytologie (im Falle einer rein leptomeningealen Erkrankung) oder die Zytologie der vitrealen Aspiration und/oder Netzhautfotografien (im Falle |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>eines okulären Lymphoms, falls klinisch indiziert) objektiv messbar war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adäquate Organfunktion, definiert wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> • Adäquate Knochenmarkfunktion nach Einschätzung des Prüfarztes, um eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC) zu erhalten. • Serumkreatinin $< 1,5 \times \text{ULN}$ oder Kreatinin-Clearance $> 30 \text{ ml/min}$ (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) nach Cockcroft Gault). • ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$ und Gesamtbilirubin $< 2,0 \text{ mg/dl}$ (oder $< 3,0 \text{ mg/dl}$ bei Personen mit Gilbert-Syndrom oder lymphomatöser Infiltration der Leber). • Adäquate Lungenfunktion, definiert als \leq Grad 1 Dyspnoe gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) und Sauerstoffsättigung (SaO_2) $\geq 92 \%$ bei Raumluft. • Adäquate Herzfunktion, definiert als LVEF $\geq 40 \%$ nach Beurteilung durch Echokardiogramm (ECHO) oder Multiple Uptake Gated Acquisition (MUGA)-Scan (innerhalb von vier Wochen vor der Leukapherese) • Adäquater vaskulärer Zugang für das Leukapherese-Verfahren. • Die Patient:innen mussten sich damit einverstanden erklärt haben, Blut, Organe, Sperma oder Samen und Eizellen zur Verwendung bei anderen Personen nach der Infusion mit Liso-Cel nicht zu spenden. • Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> • Zwei negative Schwangerschaftstests, die von den Prüfarzt:innen verifiziert wurden (ein negatives Testergebnis für humanes Serum beta-Choriongonadotropin (β-hCG) zum Zeitpunkt des Screenings und ein negativer Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 48 Stunden vor der ersten Dosis der LDC). Dies galt selbst dann, wenn die Versuchsperson echte Abstinenz^d von heterosexuellen Kontakten praktizierte. • Entweder Verpflichtung zu echter Abstinenz^d von heterosexuellem Kontakt (was monatlich überprüft und in den Quelldokumenten vermerkt wurde) oder Einwilligung zur Verwendung und Einhaltung wirksamer Verhütungsmethoden ohne Unterbrechung. Die Verhütungsmethoden müssen eine hochwirksame und eine zusätzliche wirksame (Barriere-)Verhütungsmethode vom Zeitpunkt des Screenings bis mindestens zwölf Monate nach Abschluss der LDC umfassen. <p><u>Hinweis:</u> Hochwirksame Methoden wurden definiert als solche, die bei konsistenter und korrekter Anwendung zu einer niedrigen Fehlerrate (d. h. weniger als 1 % pro Jahr) führen. Im Folgenden werden Beispiele für hochwirksame Methoden der Kontrazeption aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Intrauterinpeppar ○ Hormonell (Antibabypille, Injektionen, Implantate) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ○ Ligatur der Eileiter ○ Vasektomie des Partners <ul style="list-style-type: none"> • Einverständnis auf das Stillen zu verzichten, während der Studienteilnahme und für mindestens zwölf Monate nach der LSC. Es lagen keine ausreichenden Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung zur Dauer der Kontrazeption und des Verzichts auf Stillen nach der Behandlung mit Liso-Cel auszusprechen. Jede Entscheidung zur Kontrazeption und zum Stillen nach der Infusion mit Liso-Cel sollte mit dem:der behandelnden Ärzt:in besprochen werden. • Männliche Patienten mussten Folgendes praktiziert haben: <ul style="list-style-type: none"> • Echte Abstinenz^d (die monatlich überprüft wurde und die in den Quelldokumenten vermerkt wurde) oder sich bereit erklärt haben, während der Teilnahme an der Studie und bis mindestens zwölf Monate nach Abschluss der LDC ein Kondom während des sexuellen Kontakts mit einer schwangeren Frau oder einer Frau im gebärfähigen Alter zu benutzen, selbst nach erfolgreicher Vasektomie. • Es lagen keine ausreichenden Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung zur Dauer der Kontrazeption nach einer Behandlung mit Liso-Cel auszusprechen. Jede Entscheidung zur Kontrazeption nach der Infusion mit Liso-Cel sollte mit dem:der behandelnden Ärzt:in besprochen werden. <p>^dDie echte Abstinenz wurde akzeptiert, wenn sie mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patient:innen übereinstimmte. Im Gegensatz dazu waren periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, Symptothermal-, Postovulationsmethoden) und Entzug keine akzeptablen Methoden der Kontrazeption.</p> <p>Ausschlusskriterien: Patient:innen, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der:die Patient:in wies einen signifikanten medizinischen Zustand, eine Laboranomalie oder psychische Krankheit auf, die seine Teilnahme an der Studie verhinderten. • Der:die Patient:in wies irgendeine Form eines Zustands auf, einschließlich des Vorhandenseins von Laboranomalien, der den:die Patient:in bei Teilnahme an der Studie einem inakzeptablen Risiko ausgesetzt hätte. • Der:die Patient:in wies einen Zustand auf, der die Möglichkeit zur Interpretation von Studiendaten beeinträchtigte. • Patient:innen mit T-Zell-reichem/histiozytenreichem großzelligem B-Zell-Lymphom, primär kutanem großzelligem B-Zell-Lymphom, PMBCL, Epstein-Barr-Virus-positivem DLBCL und Burkitt-Lymphom. • Patient:innen mit einer Vorgeschichte von malignen Tumoren, außer aggressivem r/r NHL, es sei denn, der:die Patient:in befand sich seit ≥ 2 Jahre lang in Remission, mit Ausnahme der folgenden nicht invasiven malignen Tumore: <ul style="list-style-type: none"> • Basalzellkarzinom der Haut • Plattenepithelkarzinom der Haut |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Karzinom in situ des Gebärmutterhalses • Karzinom in situ der Brust • Histologischer Zufallsbefund eines Prostatakarzinoms (T1a oder T1b, unter Verwendung des klinischen Tumor-, Nodus-, Metastasen-Staging-Systems) oder kurativem Prostatakrebs • Anderer vollständig resezierter solider Tumor im Stadium 1 mit geringem Rezidivrisiko • Vorherige Behandlung mit jeglichem Gentherapieprodukt. • Patient:innen, die zuvor eine Anti-CD19-Therapie erhalten haben. • Vorgeschichte einer oder aktive Hepatitis-B-, Hepatitis-C- oder Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infektion • Patient:innen mit unkontrollierten systemischen Pilz-, Bakterien-, Virus- oder anderen Infektionen (einschließlich Tuberkulose) trotz geeigneter Antibiotika oder anderer Behandlung zum Zeitpunkt der Leukapherese oder Infusion mit Liso-Cel. • Vorliegen einer akuten oder chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) • Aktive Autoimmunerkrankung, die eine immunsuppressive Therapie erfordert. • Vorgeschichte einer der folgenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen innerhalb der letzten sechs Monate: <ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß der Definition der New York Heart Association • Herzangioplastie oder Stentimplantation • Myokardinfarkt • Instabile Angina pectoris • Andere klinisch bedeutsame Herzerkrankungen • Vorgeschichte oder Vorliegen einer klinisch relevanten Pathologie des ZNS wie Epilepsie, Krampfanfall, Aphasie, Schlaganfall, Hirnödem, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnerkrankung, organisches Hirnsyndrom oder Psychose. • Schwangere oder stillende Patientinnen. • Behandlung mit Alemtuzumab innerhalb von sechs Monaten vor der Leukapherese oder Behandlung mit Fludarabin oder Cladribin innerhalb von drei Monaten vor der Leukapherese. • Verwendung der folgenden untersagten Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> • Therapeutische Dosen von Kortikosteroiden (definiert als > 20 mg/Tag Prednison oder Prednison-Äquivalent) innerhalb von sieben Tagen vor der Leukapherese oder 72 Stunden vor der Infusion mit Liso-Cel. Physiologischer Ersatz, topische und inhalative Kortikosteroide sind gestattet. • Niedrig dosierte Chemotherapie (z. B. Vincristin, Rituximab, Cyclophosphamid $\leq 300 \text{ mg/m}^2$) die nach der Leukapherese zur Aufrechterhaltung der Krankheitskontrolle verabreicht wurde, musste ≥ 7 Tage vor der LDC gestoppt worden sein. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Zytotoxische, chemotherapeutische Wirkstoffe, die nicht als lymphotoxisch angesehen wurden, innerhalb einer Woche vor Leukapherese. Orale Krebstherapien, einschließlich Lenalidomid und Ibrutinib, waren erlaubt, wenn vor der Leukapherese mindestens drei Halbwertszeiten verstrichen. • Lymphotoxische Chemotherapeutika (z. B. Cyclophosphamid > 300 mg/m², Ifosfamid, Bendamustin) innerhalb von zwei Wochen vor der Leukapherese. • Experimentelle Wirkstoffe innerhalb von vier Wochen vor der Leukapherese, es sei denn, es wurde kein Ansprechen oder eine progressive Erkrankung (PD) bei der experimentellen Therapie dokumentiert und vor der Leukapherese sind mindestens drei Halbwertszeiten verstrichen. • Immunsuppressive Therapien innerhalb von vier Wochen vor der Leukapherese und der Infusion mit Liso-Cel (z. B. Calcineurin-Inhibitoren, Methotrexat oder andere Chemotherapeutika, Mycophenolat, Rapamycin, Thalidomid, immunsuppressive Antikörper wie Antitumornekrosefaktor (anti-TNF), anti-Interleukin-6 (IL-6) oder anti-IL-6R). • Spenderlymphozyten-Infusionen innerhalb von sechs Wochen vor der Infusion mit Liso-Cel. • Bestrahlung innerhalb von sechs Wochen vor der Leukapherese. Die Patient:innen müssen eine PD in bestrahlten Läsionen oder zusätzliche nicht bestrahlte, PET-positive Läsionen gehabt haben, um in Frage zu kommen. Die Bestrahlung einer einzelnen Läsion, wenn zusätzliche nicht bestrahlte, messbare PET-positive Läsionen vorhanden waren, war bis zu zwei Wochen vor der Leukapherese erlaubt. • Allogene Stammzelltransplantation (SZT) innerhalb von 90 Tagen vor der Leukapherese. • Vorherige HSZT (gilt nur für Kohorte 2) • Systemische immunstimulierende Wirkstoffe (inklusive aber nicht ausschließlich Interferon und IL-2) innerhalb von sechs Wochen oder fünf Halbzzeiten des Medikaments, je nachdem welche Zeitspanne kürzer war, vor der Infusion mit Liso-Cel • Tumorinvasion von venösen oder arteriellen Gefäßen. • Tiefe Venenthrombose (TVT)/Pulmonalembolie (PE) ohne Behandlung mittels kontinuierlicher therapeutischer Antikoagulation • Bekannte schwere Hypersensitivität auf Dimethylsulfoxid oder Dextran <p>Im Laufe der Studie wurden folgende Protokolländerungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendment 1 (genehmigt am 08.01.2018): <ul style="list-style-type: none"> – Transformierte indolente B-NHL wurden auf tFL eingeschränkt. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Die Definition von TNE-Patient:innen wurde überarbeitet. - Die Auswahlkriterien für Kohorte 3 (ausschließlich Japan), Kohorte 5 und Kohorte 6 wurden überarbeitet. - Eine „Safety run-in“ Phase wurde für Kohorte 3 (ausschließlich Japan) hinzugefügt. - Die Einschlusskriterien für Patient:innen mit sekundärem DLBCL mit ZNS-Beteiligung wurden überarbeitet. • Amendment 1.1 (spezifisch für Deutschland, genehmigt am 16.10.2018) <ul style="list-style-type: none"> - Es wurde eine Anmerkung zur Auswahl von Patient:innen mit ZNS-Beteiligung hinzugefügt - Hospitalisierungen von mindestens 14 Tagen wurden für alle in Deutschland behandelten Patient:innen vorausgesetzt • Amendment 2 (genehmigt am 28.12.2018) <ul style="list-style-type: none"> - Es wurde eine Empfehlung gegeben, die Rekrutierung mit Ausnahme der TNE-Patient:innen auf Patient:innen mit ECOG-PS 0 bis 1 zu beschränken. Ausschlusskriterien für Patient:innen mit vaskulärer Tumorerkrankung, tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von drei Monaten sowie für Patient:innen mit TVT/PE mit benötigter therapeutischer Antikoagulation, wurden hinzugefügt. Das Einschlusskriterium für den ECOG-PS wurde geändert. - Die Auswahl von Patient:innen mit primärer oder sekundärer ZNS-Beteiligung wurde definiert. Klinische Risikofaktoren für SUE und alternative Therapieoptionen müssen berücksichtigt werden. Patient:innen wurden eingeschlossen, wenn der Prüfarzt das mögliche Nutzen als größer einschätzt als das Risiko. • Amendment 2.1 (spezifisch für Deutschland, genehmigt am 03.01.2019): <ul style="list-style-type: none"> - Die Aufnahme von Patient:innen mit ECOG-PS in die Studie wurde auf Patient:innen mit einem ECOG-PS von 0 bis 1, sofern nicht anders spezifiziert, eingeschränkt. - Patient:innen mit vaskulärer Tumorerkrankung, tiefer Venenthrombose und/oder Lungenembolie waren nicht geeignet zur Aufnahme in die Studie. - Patient:innen mussten vor einer Infusion mit Liso-Cel klinisch stabil sein. - Alle UE und schwere UE (SUE) müssen nach lokalen Bestimmungen unabhängig vom Grund berichtet werden. • Amendment 3 (genehmigt am 21.11.2019) <ul style="list-style-type: none"> - Für Kohorte 4 wurde definiert, dass eine Konsolidierung nach Erstlinientherapie erlaubt ist. - Kohorte 5 wurde zur Zweitlinienpopulation geändert. - Kohorte 6 wurde entfernt und dafür Kohorte 7 hinzugefügt. - Das Ausschlusskriterium „Tumorerkrankung von venösen oder arteriellen Gefäßen“ wird zu „Progressiver vaskulärer Tumorerkrankung, Thrombose oder Embolie“ geändert. - TVT/PE innerhalb von drei Monaten nach Unterzeichnung der ICF und/oder TVT/PE, die eine kontinuierliche therapeutische Antikoagulation erforderten wurde zu |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>„Venenthrombose oder Embolie, die nicht mit einer stabilen Antikoagulation behandelt wurde“ abgeändert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Bekannte schwere Überempfindlichkeit gegen Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Dextran“ wurde als Ausschlusskriterium hinzugefügt. - „Systemische immunstimulierende Wirkstoffe (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Interferon und IL-2) innerhalb von sechs Wochen oder fünf Halbwertszeiten des Wirkstoffes, je nachdem, was kürzer ist, vor der Infusion mit Liso-Cel“ wird als neues Ausschlusskriterium mit aufgenommen. <p>Zusätzlich zu den hier aufgeführten Änderungen gab es noch weitere verschiedene länderspezifische Anpassungen.</p> |
| 4 | Intervention | <p><u>Vorbehandlung:</u></p> <p><u>Leukapherese:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach erfolgreichem Screening und erfolgreicher Rekrutierung wurden die teilnahmeberechtigten Patient:innen ca. 35 Tage vor der Infusion mit Liso-Cel einer Leukapherese unterzogen, um die Herstellung von Liso-Cel zu ermöglichen. • Falls eine Herstellung von Liso-Cel nicht möglich war, konnte der:die Patient:in eine zusätzliche Leukapherese durchführen lassen. <p><u>Bridging-Chemotherapie zwischen der Leukapherese und LDC:</u></p> <p>Falls vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet, war eine Bridging-Chemotherapie zur Krankheitskontrolle während der Herstellung von Liso-Cel (d. h. nach der Leukapherese und vor der LDC) erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine niedrig dosierte Chemotherapie (z. B. Vincristin, Rituximab, Cyclophosphamid $\leq 300 \text{ mg/m}^2$) war erlaubt, wenn sie mindestens sieben Tage vor Beginn der LDC abgeschlossen wurde. Wenn andere Wirkstoffe verwendet wurden, mussten die Auswaschzeiten eingehalten worden sein. • Der Einsatz von Therapeutika mit wenig/keinem Nachweis in der wissenschaftlichen Literatur für NHL sollte mit dem Sponsor besprochen werden. • Lokale Bestrahlung war für eine einzelne Läsion oder eine Untergruppe von Läsionen erlaubt, wenn andere nicht bestrahlte PET-positive Lymphomläsionen vorhanden waren. • Wenn während dieser Zeit eine Krebsbehandlung erforderlich war, mussten die PET- und CT/MRI- und weitere Vorbehandlungsuntersuchungen nach Abschluss der Krebstherapie durchgeführt worden sein. Die Patient:innen mussten weiterhin an einer PET-positiven Erkrankung leiden und die Eignungskriterien in Bezug auf eine adäquate Organfunktion, aktive Infektionen, Schwangerschaft und das Auswaschen der vorherigen Therapie vor Beginn der LDC erfüllen. <p><u>Behandlung:</u></p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Nach der Herstellung von Liso-Cel, begannen die Patient:innen die Behandlungsphase, welche mit der LDC begann und mit der Tag 29 Erhebung endete.</p> <p><u>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die LDC sollte so eingeleitet werden, dass sie fünf bis zehn Tage vor der Infusion mit Liso-Cel startet und mindestens zwei Tage vor der Infusion mit Liso-Cel abgeschlossen wurde. Die LDC bestand aus Fludarabin i.v. (30 mg/m²/Tag über drei Tage) und Cyclophosphamid i.v. (300 mg/m²/Tag über drei Tage). • Die Patient:innen mussten vor Beginn der LDC auf vorliegende Infektionen untersucht werden. Bei Verdacht auf eine Infektion sollte der:die Patient:in entsprechend behandelt und die LDC bis zum Abklingen der Infektion verschoben werden. <p><u>Prämedikation vor Infusion mit Liso-Cel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen erhielten 30-60 Minuten vor der Verabreichung von Liso-Cel 500 bis 650 mg Paracetamol per os (po.) und 25-50 mg Diphenhydraminhydrochlorid (po. oder i.v.). Für den Fall, dass Diphenhydraminhydrochlorid in einem Land nicht verfügbar war, war es akzeptabel, ein anderes H1-Antihistaminikum zu verwenden. Diese Medikation konnte je nach Einschätzung durch die Prüfarzt:innen alle sechs Stunden wiederholt werden. • Eine Prämedikation mit Kortikosteroiden sollte vermieden werden. <p><u>Infusion mit Liso-Cel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Liso-Cel wurde mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen an Tag 1, zwei bis sieben Tage nach Abschluss der LDC, verabreicht. • Jede Liso-Cel-Dosis bestand aus zwei individuell formulierten 50×10^6 CD8+ CAR-positiven und 50×10^6 CD4+ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen. Die CD4+ und CD8+ Komponenten wurden aufgetaut und separat per i.v. Infusion verabreicht. • Die Vitalparameter (Temperatur, Atemfrequenz, Pulsschlag, Blutdruck und Sauerstoffsättigung) der Patient:innen wurden vor, während und nach Infusionen mit jeder der Liso-Cel-Komponenten überwacht. • Die ersten zehn Patient:innen, die in Europa bzw. Japan mit Liso-Cel behandelt wurden, sollten für mindestens 14 Tage nach der Infusion mit Liso-Cel hospitalisiert werden, solange die lokale Gesundheitsbehörde nichts anderes empfiehlt. • Ebenso wurden Patient:innen, die keine adäquate soziale Unterstützung außerhalb des Krankenhauses hatten oder nicht über einen zuverlässigen Transport zur Klinik für |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>geplante Untersuchungen oder Notfälle nach der Therapie hatten, für die ersten 14 Tage der Behandlung für eine Hospitalisierung in Betracht gezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine notwendige Hospitalisierung für mindestens 14 Tage wurde im Zuge des Amendments 1.1 (16.10.2018) des Studienprotokolls für Deutschland und Großbritannien in die Studie mit aufgenommen. <p><u>Nachbehandlung:</u></p> <p>Der Nachbehandlungszeitraum wurde definiert als der Zeitraum, der am Tag 30 nach der Infusion mit Liso-Cel beginnt und mit dem 24-Monats-Besuch nach Liso-Cel endet. Post-treatment Period Besuche wurden nach etwa zwei, drei, sechs, neun, zwölf, 18 und 24 Monaten (Ende der Studie) nach der Infusion mit Liso-Cel durchgeführt, einschließlich der Patient:innen mit PD, um den Krankheitsstatus und das Überleben zu überprüfen.</p> <p><u>Survival Follow-Up:</u></p> <p>Nach dem Ende der Nachbehandlung oder zum Zeitpunkt des Ausscheidens wurden alle Patient:innen alle drei Monate bis zum letzten Besuch des letzten Patient:innen für das Überleben nachbeobachtet.</p> <p><u>Langzeit-Nachbeobachtungsstudie</u></p> <p>Alle Patient:innen, die entweder die im Protokoll festgelegte primäre Nachbeobachtungsphase abgeschlossen haben oder die nach der Infusion mit Liso-Cel vorzeitig ausgeschieden sind, wurden angehalten, sich bei der letzten Studienvsiste bzw. zum Zeitpunkt des Ausscheidens in Langzeit-Nachbeobachtungsstudie einzuschreiben.</p> <p>Da diese Studie Gentransfer beinhaltet, wird das Langzeit-Nachbeobachtungsstudie für lentivirale Sicherheit, Krankheitsstatus und Überleben für 24 Monate nach der Infusion mit Liso-Cel unabhängig vom Krankheitsstatus durchgeführt. Danach werden die Patient:innen die Langzeit-Nachbeobachtungsstudie unter einem separaten-Protokoll für bis zu 15 Jahre nach der Infusion mit Liso-Cel weiterführen.</p> |
| 5 | Ziele | <p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit, definiert ORR, von Liso-Cel bei Patient:innen mit aggressivem B-Zell-NHL. <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und Durchführbarkeit der Verabreichung von Liso-Cel • Bewertung anderer Parameter für die Wirksamkeit von Liso-Cel, wie z. B.: <ul style="list-style-type: none"> • CRR • EFS |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • DOR • Charakterisierung des Pharmakokinetik (PK-)Profils von Liso-Cel im peripheren Blut, gemessen mittels qPCR-Detektion • Beschreibung von Veränderungen der HRQoL mittels des EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L und FACT-LymS und Rate der an Hospitalisierungen <p>Explorative Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung des PK-Profiles von Liso-Cel im peripheren Blut mittels Durchflusszytometrie. • Bewertung der pharmakodynamischen Marker von Liso-Cel, einschließlich löslicher Faktoren wie Chemokine und Zytokine. • Bewertung der klinischen Ergebnisse im Vergleich zu molekulargenetischen Merkmalen der untersuchten Krankheit (DHL/THL, ABC, GCB usw.). • Bewertung von Immun- und Tumorzellen auf immunmodulatorische Marker mittels Tumorbiopsien und Erforschung des Tumors und der Tumormikroumgebung. • Beschreibung der Wirkung von Behandlungen bei schwerem Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurologischer Toxizität auf die Dauer und Schwere dieser Ereignisse. • Beschreibung der Liso-Cel-PK und der pharmakodynamischen Wirkungen von Liso-Cel auf die Liso-Cel-Zellpersistenz und auf das Ansprechen der Liso-Cel-Behandlung der untersuchten Krankheit. • Charakterisierung der Prävalenz und Inzidenz der humoralen Immunantworten auf Liso-Cel. • Charakterisierung der Erfahrungen der Patient:innen mit Liso-Cel anhand von Patient:inneninterviews. • Hospitalisierung |
| 6 | Zielkriterien | <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR, bewertet durch das IRC: Anteil der Patient:innen, die ein komplettes oder partielles Ansprechen gemäß der Lugano-Kriterien erreichen. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit: Art, Häufigkeit und Schweregrad von UE, einschließlich SUE und Laboranomalien. • Sicherheit und Verträglichkeit bei ambulant behandelten Patient:innen: Art, Häufigkeit und Schweregrad von UE, einschließlich SUE und Laborabnormalitäten • CR: Anteil der Patient:innen, die nach der <u>Infusion mit Liso-Cel</u> ein komplettes Ansprechen erreichen. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • EFS: Zeit von der <u>Infusion mit Liso-Cel</u> bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, PD oder Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintritt. • PFS: Zeit von der <u>Infusion mit Liso-Cel</u> bis zur ersten Dokumentation einer PD oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. • OS: Zeit von der <u>Infusion mit Liso-Cel</u> bis zum Tod durch jegliche Ursache. • DOR: Zeit vom ersten Ansprechen bis zum PD oder zum Tod • PK durch qPCR: C_{max}, t_{max} und Fläche unter der Kurve (Area under the curve, AUC), einschließlich maximaler Expansion und Dauer der Persistenz von Liso-Cel im peripheren Blut. • HRQoL (Bereich von Interesse) HRQoL gemessen mittels genereller Gesundheits/QoL-, Erschöpfungs-, physischer und kognitiver Subskalen des EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS. <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blut-Biomarker: Analysen von löslichen Faktoren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Zytokine und Chemokine, Immunzell-Subpopulationen und Genexpressionsanalysen. • Bewertungen der Immunogenität: Humorale Immunantwort (antitherapeutischer Antikörper). Die zellvermittelte Immunantwort kann auch beurteilt werden. • Tumor-Biomarker: Erstellung eines zellulären und molekularen Profils des Tumorgewebes, um mögliche Wirksamkeits- und Widerstandsmechanismen zu entdecken • PK mit Durchflusszytometrie: C_{max}, t_{max} und AUC und Persistenz von Liso-Cel im peripheren Blut bestimmt durch Durchflusszytometrie. • Sicherheit: Ansprechen und Zeit bis zur Beendigung schwerer CRS- und/oder Interventionen gegen eine neurologische Toxizität. • Hospitalisierung: Anzahl der Tage auf der stationären Intensivstation und ambulanter Besuche. • HRQoL (andere): Andere Bereiche (nicht als sekundärer Endpunkt spezifiziert) gemessen mittels den restlichen Subskalen des EORTC QLQ-C30 • Gesundheitlicher Nutzen: Gesundheitlicher Nutzen und generelle Gesundheit gemessen mit EQ-5D VAS |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> Erfahrungen der Patient:innen mit Liso-Cel: Qualitative Daten, die aus dem Abschluss von Patient:innenbefragungen gewonnen wurden. |
| 7 | Fallzahlbestimmung | <p>Stichprobenumfangs- und Powerberechnungen wurden mittels der Software EAST[®] Version 6.4 nur für die diesem Nutzendossier zugrundeliegende Kohorte 2 durchgeführt.</p> <p>Kohorte 2</p> <p>Für die Analyse des primären Endpunkts ORR wurde eine Fallzahl von 26 Patient:innen, die mit einem konformen Liso-Cel-Produkt behandelt wurden, berechnet.</p> <p>Basierend auf</p> <ul style="list-style-type: none"> der Nullhypothese H_0: ORR \leq 50,2 % und der Alternativhypothese H_1: ORR $>$ 50,2 % <p>unter der</p> <ul style="list-style-type: none"> Annahme einer ORR von 70 % und Verwendung eines exakten Binomialtests mit einem zweiseitigen Gesamtsignifikanzniveau von 0,025 <p>ist die Stichprobenzahl ausreichend, um die Nullhypothese mit einer Power von mindestens 55 % abzulehnen.</p> <p>Die primäre Analyse für Kohorte 2 war geplant, nachdem etwa 28 Patient:innen mit einem konformen Liso-Cel-Produkt behandelt und für mindestens sechs Monate oder bis zum Tod, zur PD oder zum Studienabbruch nachbeobachtet wurden.</p> |
| 8 | Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion) | Es handelte sich um eine einarmige, offene Studie, in der die Patient:innen als Intervention Liso-Cel erhielten. |
| 9 | Verblindung | Es fand keine Verblindung statt, da es sich um eine einarmige Studie mit offenem Label handelt. |
| 10 | Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode) | Die kleinste Analyseeinheit ist der:die Patient:in. Alle Patient:innen wurden einzeln in den entsprechenden Analysesets erfasst und bewertet. |
| 11 | Statistische Methoden | <p>Alle statistischen Analysen wurden mit SAS[®] Version 9.4 oder höher durchgeführt.</p> <p>Als statistischer Test für die primäre Analyse des primären Endpunkt (ORR) wurde ein Binomialtest verwendet.</p> <p>H_0: ORR \leq 50,2 %</p> <p>H_1: ORR $>$ 50,2 %</p> <p>Analysepopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leukapherese-Set (ITT): Das Leukapherese-Analyse Set umfasst alle Patient:innen, die sich einer Leukapherese unterzogen haben. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Liso-Cel behandelte Population: Umfasst alle Patient:innen, die ein konformes Liso-Cel-Zellprodukt erhalten haben. • HRQoL-Population: Umfasst alle Patient:innen in der Liso-Cel behandelten Population, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Fragebogen ausgefüllt haben <p>Alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen wurden auf der Basis der Liso-Cel behandelten Population durchgeführt. PROs wurden anhand der HRQoL-Analysepopulation analysiert.</p> <p>Für binäre Endpunkte wie ORR wurde die Häufigkeitsverteilung (n, %) angegeben. Die Punktschätzung wird zusammen mit dem zweiseitigen exakten 95%-KI berichtet.</p> <p>Für Time-to-Event Endpunkte wie DOR, EFS, PFS und OS wird die Kaplan-Meier (KM)-Product-Limit-Methode zur Schätzung der Überlebensfunktion verwendet. Ereignisraten zu bestimmten Zeitpunkten werden aus KM-Kurven geschätzt. Mediane Ereigniszeiten werden zusammen mit zweiseitigen 95%-KI berechnet.</p> <p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Es wurden Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte sowie wichtigsten Sicherheitsendpunkte für folgende Patientenmerkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (≤ 60, > 60, < 65, ≥ 65, < 70, ≥ 70, < 75, ≥ 75) zum Zeitpunkt der Infusion mit Liso-Cel • Geschlecht (männlich, weiblich) • ECOG-PS vor der Liso-Cel-Infusion (0, 1, 2) • Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch) • Abstammung (weiß, andere Abstammungen) • Vorherige hämatopoetische Stammzelltransplantation (ja, nein) • Status des vorherigen Ansprechens (refraktär, rezidiert) • Status des vorherigen Ansprechens auf eine Chemotherapie (chemorefraktär, chemosensitiv) • ZNS-Beteiligung (ja, nein) • DLBCL-Subtyp basierend auf dem Zellursprung (GCB, ABC/non-GCB) • Molekularer Subtyp (HGBCL, DLBCL ohne MYC und BCL2- und/oder BCL6-Umordnungen) • SPD (≤ 50 cm², > 50 cm²) • LDH pre-LDC (< 500 U/l, ≥ 500 U/l) • Baseline C-reaktives Protein pre Liso-Cel-Infusion: < 20mg/l, ≥ 20mg/l) • Bridging-Chemotherapie (ja, nein) • NHL-Typ (DLBCL NOS, FL3B, HGBCL) • Age-adjusted Internationaler Prognostischer Index (IPI; > 2, ≤ 2) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-PS zum Screening (0 oder 1, 2) • Extranodaler Befall zum Screening ($> 1, \leq 1$) • Ann-Arbor-Stadium zum Screening ($> 2, \leq 2$) • LDH zum Screening ($> \text{ULN}, \geq \text{ULN}$) <p>Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn genügend Patient:innen in jeder Subgruppe vorhanden waren. Eine Gruppierung von Subgruppenausprägungen wurde in Betracht gezogen, wenn es zu wenige Patient:innen in den Subgruppen gab. Andere Subgruppenanalysen konnten durchgeführt werden, wenn diese als angemessen erachtet wurden.</p> |
| | Resultate | |
| 12 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | <p>Patientenfluss zum Datenschnitt 02.03.2022 der Kohorte 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gescreent gesamt: 35 • Erhalt der Leukapherese: 32 • Mit konformem Liso-Cel-Produkt behandelt: 27 • Patienten mit abgeschlossener Behandlung: 24 • Patienten, die sich noch im Follow-Up befinden: 10 • In Langzeit-Nachbeobachtungsstudie übergegangen: 3 <p>Anzahl der Patient:innen in Kohorte 2 je Analysepopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukapherese Set (ITT): 32 • Liso-Cel behandelte Population: 27 • HRQoL-Analysepopulation: 24 <p>Das Flow-Chart ist in Abbildung 4-162 im Anschluss an diese Tabelle dargestellt.</p> |
| 13 | Aufnahme/Rekrutierung | <p>Beginn der Studie: Der/die erste Patient:in hatte seinen/ihren ersten Besuch am 05.06.2018.</p> <p>Die Studie läuft noch: Voraussichtlicher Studienabschluss ist 09.12.2023.</p> |
| 14 | Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data) | Alle Baseline Patientencharakteristika können dem Modul 4 entnommen werden (siehe Tabelle 4-121). |
| 15 | Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren | Nicht zutreffend. |
| 16 | Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden | <p>Insgesamt wurden in Kohorte 2 32 Patienten leukapherisiert und erfüllten die Ein-/Ausschlusskriterien (ITT)</p> <p>Insgesamt wurden in Kohorte 2 27 Patienten behandelt</p> |
| 17 | Ergebnisse und Schätzmethoden | Für die Darstellung der Ergebnisse und Schätzmethoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.2 |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 18 | Zusätzliche Analysen | <p>Nicht zutreffend.</p> <p>Die Primäranalyse für die Kohorte 2 war geplant, wenn etwa 28 Patient:innen mit Liso-Cel behandelt wurden und mindestens sechs Monate nach dem ersten Ansprechen (PR oder CR) oder bis zum Tod, zur PD oder zum Studienabbruch beobachtet wurden.</p> <p>Die finalen Analysen werden durchgeführt, nachdem alle Patienten die Studie abgeschlossen oder aus jeglichem Grund abgebrochen haben. Bei den finalen Analysen werden keine formalen Hypothesentests durchgeführt. Zusätzliche Analysen können zu anderen Zeitpunkten durchgeführt werden, wenn dies für notwendig erachtet wird oder auf Verlangen der Gesundheitsbehörden.</p> |
| 19 | Unerwünschte Wirkungen | Eine ausführliche Darstellung der Unerwünschten Ereignisse erfolgte in Modul 4 (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3) |
| Diskussion | | |
| 20 | Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung) | <p>Die klinischen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus dieser Studie bestätigen ein positives Nutzen/Risiko-Profil in einer Population, die Patient:innen mehrerer Subtypen des B-Zell-Lymphoms sowie Patient:innen mit klinisch relevanten Komorbiditäten einschließt.</p> <p>Somit hat Liso-Cel das Potenzial, einem breiten Spektrum von Patient:innen mit großzelligem B-Zell-NHL in der Zweitlinie einen signifikanten Nutzen zu bieten.</p> |
| 21 | Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen) | <p>Für alle Fragebogen waren in der Studie TRANSCEND WORLD 23 Patientenfragebögen zu Baseline auswertbar (85,2 % der der zum Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patientinnen). Die Rücklaufquoten verringerten sich im Laufe der Erhebungszeitpunkte, waren jedoch an Tag 545 mit über 40 % noch relativ hoch. Hauptgrund für die fehlende Compliance waren COVID-19-Restriktionen.</p> <p>Die Studie TRANSCEND WORLD wurde an verschiedenen Studienzentren in Europa in 9 Ländern durchgeführt. Es liegen somit Daten zu Patient:innen aus deutschen Studienzentren, sowie aus zahlreichen westlichen Industrieländern vor, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem deutschen vergleichbar ist. Zudem gibt es keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p> <p>Liso-Cel wurde von medizinischem Fachpersonal intravenös verabreicht, so dass Messungen der Compliance für diese Studie nicht anwendbar waren.</p> |
| 22 | Bewertung der Evidenz | Nicht zutreffend. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--|------------------|--------------------|
| a: nach TREND 2004 | | |
| Abkürzungen: Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgenommen. | | |

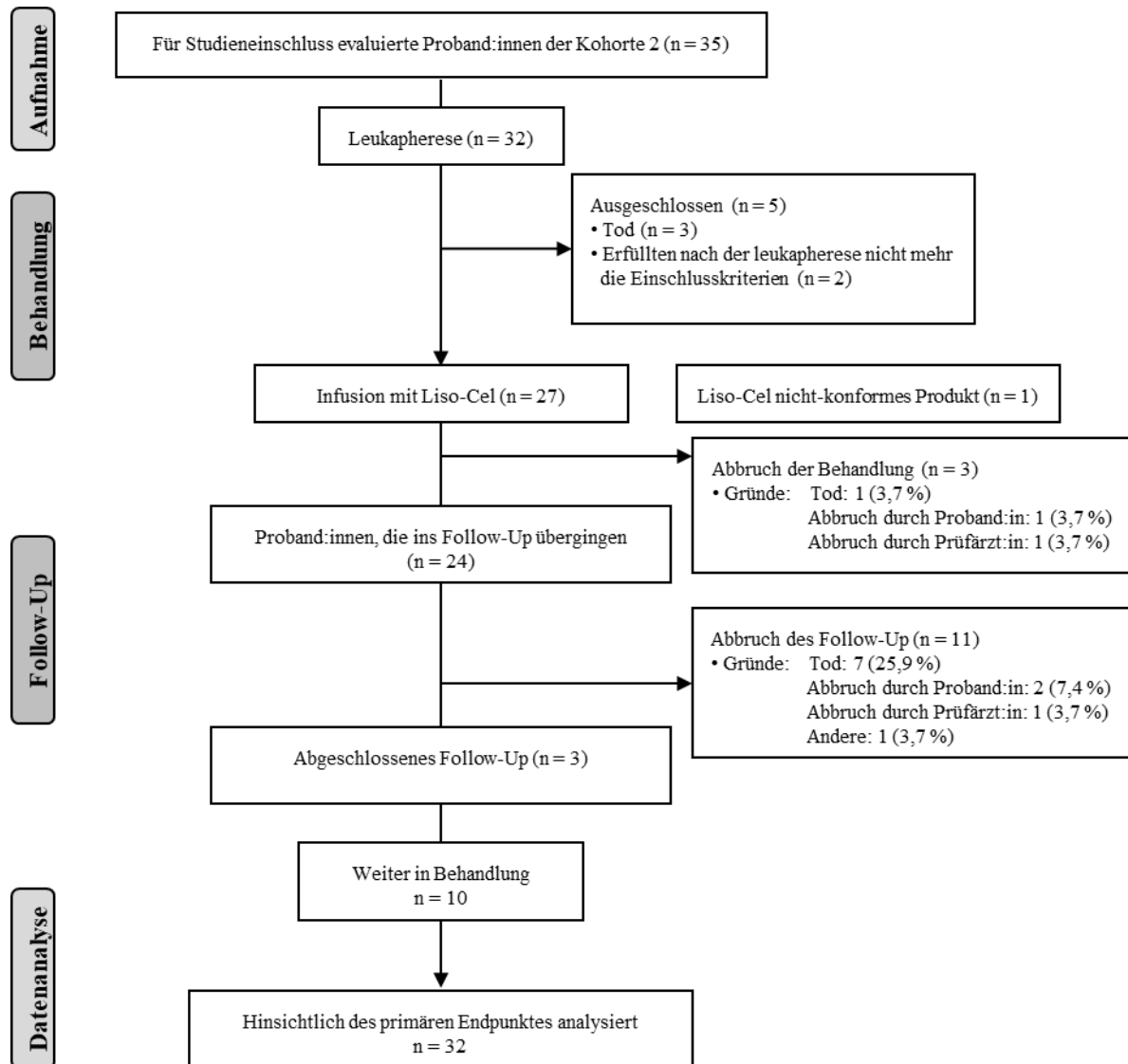


Abbildung 4-162: Flow Chart der Studie TRANSCEND WORLD (Datenschnitt 02.03.2022)

^a Patient unterzog sich Leukapherese, erfüllte allerdings nicht die Kriterien der Eignung für eine Vorbehandlung.

^b Herstellungsfehler: Der Patient hatte kein Zellwachstum für beide Komponenten

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.

Tabelle 4-155: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie TRANSFORM

Studie: TRANSFORM

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|-------------------------------|--------|
| Studienbericht | A |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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:
Die Studie war nicht verblindet

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:
Es war ein Crossover möglich.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer IRT durchgeführt. Die Studie hat ein offenes Design, was in der Indikation aufgrund der Therapiesituation erforderlich ist. Die Erhebung von präspezifizierten Endpunkten sowie die Darstellung der Ergebnisse erfolgte wie vorab definiert, sodass die Berichterstattung ergebnisabhängig erfolgt. Es wurden weder Unregelmäßigkeiten berichtet, die das Verzerrungspotenzial der Studie maßgeblich beeinflussenden könnten, noch liegen sonstige Aspekte vor, die die Ergebnissicherheit der Studie in Frage stellen würden. Insgesamt ist das

Verzerrungspotenzial der Studie TRANSFORM somit als niedrig einzustufen und die Studie ist geeignet, um Ergebnisse mit hoher Aussagesicherheit zu liefern.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität (Gesamtüberleben)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Da Patient:innen aus dem Kontrollarm die Möglichkeit hatten, bei fehlendem Ansprechen auf die SoC in den Interventionsarm (Liso-Cel-Arm) zu wechseln (kein komplettes oder partielles Ansprechen bis Woche 9 nach SoC-Start, Krankheitsprogression zu einem beliebigen Zeitpunkt oder Notwendigkeit einer erneuten antineoplastischen Therapie 18 Wochen nach Randomisierung), könnten die Ergebnisse zur Mortalität mit Verzerrungen behaftet sein.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das offene Studiendesign führt bei der Erhebung der Todesfälle zu keinen Verzerrungen, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes beobachtet werden. Durch die Möglichkeit des Crossovers (als sonstiger Aspekt) kann eine Verzerrung nicht vollständig ausgeschlossen werden. Angesichts der anzunehmenden Richtung des Verzerrungspotenzials (zuungunsten von Liso-Cel), kann die Ergebnissicherheit ggf. erhöht werden

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben (EFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der Patient:innen, Prüffärzt:innen und Mitarbeiter:innen der Studienzentren nicht verblindet waren. Zur Bewertung des Ansprechens für die Auswertung aller Endpunkte, die auf sowohl diesem als auch der Feststellung eines Rezidivs basieren, wurde ausschließlich die Einschätzung eines unabhängigen Bewertungskomitees (IRC) gezählt. Deshalb wurden alle Wirksamkeitsendpunkte verblindet erhoben.

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet durch das IRC, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der Patient:innen, Prüffärzt:innen und Mitarbeiter:innen der Studienzentren nicht verblindet waren. Zur Bewertung des Ansprechens für die Auswertung aller Endpunkte, die auf sowohl diesem als auch der Feststellung eines Rezidivs basieren, wurde ausschließlich die Einschätzung eines unabhängigen Bewertungskomitees (IRC) gezählt. Deshalb wurden alle Wirksamkeitsendpunkte verblindet erhoben.

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet durch das IRC, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Ansprechens (CRR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der Patient:innen, Prüfärzt:innen und Mitarbeiter:innen der Studienzentren nicht verblindet waren. Zur Bewertung des Ansprechens für die Auswertung aller Endpunkte, die auf sowohl diesem als auch der Feststellung eines Rezidivs basieren, wurde ausschließlich die Einschätzung eines unabhängigen Bewertungskomitees (IRC) gezählt. Deshalb wurden alle Wirksamkeitsendpunkte verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet durch das IRC, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Ansprechen (ORR)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der Patient:innen, Prüffärzt:innen und Mitarbeiter:innen der Studienzentren nicht verblindet waren. Zur Bewertung des Ansprechens für die Auswertung aller Endpunkte, die auf sowohl diesem als auch der Feststellung eines Rezidivs basieren, wurde ausschließlich die Einschätzung eines unabhängigen Bewertungskomitees (IRC) gezählt. Deshalb wurden alle Wirksamkeitsendpunkte verblindet erhoben.

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet durch das IRC, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Ansprechen (DOR)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der Patient:innen, Prüfärzt:innen und Mitarbeiter:innen der Studienzentren nicht verblindet waren. Zur Bewertung des Ansprechens für die Auswertung aller Endpunkte, die auf sowohl diesem als auch der Feststellung eines Rezidivs basieren, wurde ausschließlich die Einschätzung eines unabhängigen Bewertungskomitees (IRC) gezählt. Deshalb wurden alle Wirksamkeitsendpunkte verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden Patient:innen der ITT-Population untersucht, die ein Ansprechen gezeigt haben

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet durch das IRC. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen am EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der Patient:innen, Prüfärzt:innen und Mitarbeiter:innen der Studienzentren nicht verblindet waren. Die Auswertung der Fragebögen zum Gesundheitszustand und der Lebensqualität wurde nicht verblindet vorgenommen. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach Einschätzung der Prüfärzt:innen, welche nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Vielzahl der Patient:innen konnten zudem die Fragebögen aufgrund von COVID-19-Restriktionen nicht ausfüllen, die Möglichkeit einer Verzerrung wird dadurch als eher gering eingestuft. Aufgrund der Verletzung des ITT-Prinzips bei dieser Betrachtung, kann das Verzerrungspotenzial nicht genau eingestuft werden und wird daher als hoch angesehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Eine Vielzahl der Patient:innen konnten die Fragebögen aufgrund von COVID-19-Restriktionen nicht ausfüllen

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte womöglich nicht verblindet. Eine Auswirkung des offenen Studiendesigns auf die Ergebnissicherheit des Endpunkts ist auch möglich, da es sich um einen subjektiven Endpunkt handelt. Zusätzlich sind die Rücklaufquoten für den Fragebogen gering, wodurch die Aussagekraft ebenfalls beeinflusst wird. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen.

Endpunkt: Symptomatik und Lebensqualität gemessen am EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der Patient:innen, Prüfer:innen und Mitarbeiter:innen der Studienzentren nicht verblindet waren. Die Auswertung der Fragebögen zum Gesundheitszustand und der Lebensqualität wurde nicht verblindet vorgenommen. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach Einschätzung der Prüfer:innen, welche nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Vielzahl der Patient:innen konnten zudem die Fragebögen aufgrund von COVID-19-Restriktionen nicht ausfüllen, die Möglichkeit einer Verzerrung wird dadurch als eher gering eingestuft. Aufgrund der Verletzung des ITT-Prinzips bei dieser Betrachtung, kann das Verzerrungspotenzial nicht genau eingestuft werden und wird daher als hoch angesehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Eine Vielzahl der Patient:innen konnten zudem die Fragebögen aufgrund von COVID-19-Restriktionen nicht ausfüllen

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte womöglich nicht verblindet. Eine Auswirkung des offenen Studiendesigns auf die Ergebnissicherheit des Endpunkts ist auch möglich, da es sich um einen subjektiven Endpunkt handelt. Zusätzlich sind die Rücklaufquoten für den Fragebogen gering, wodurch die Aussagekraft ebenfalls beeinflusst wird. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen.

Endpunkt: Lebensqualität gemessen am FACT-LymS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der Patient:innen, Prüfer:innen und Mitarbeiter:innen der Studienzentren nicht verblindet waren. Die Auswertung der Fragebögen zum Gesundheitszustand und der Lebensqualität wurde nicht verblindet vorgenommen. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach Einschätzung der Prüfer:innen, welche nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Vielzahl der Patient:innen konnten zudem die Fragebögen aufgrund von COVID-19-Restriktionen nicht ausfüllen, die Möglichkeit einer Verzerrung wird dadurch als eher gering eingestuft. Aufgrund der Verletzung des ITT-Prinzips bei dieser Betrachtung, kann das Verzerrungspotenzial nicht genau eingestuft werden und wird daher als hoch angesehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Eine Vielzahl der Patient:innen konnten zudem die Fragebögen aufgrund von COVID-19-Restriktionen nicht ausfüllen

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte womöglich nicht verblindet. Eine Auswirkung des offenen Studiendesigns auf die Ergebnissicherheit des Endpunkts ist auch möglich, da es sich um einen subjektiven Endpunkt handelt. Zusätzlich sind die Rücklaufquoten für den Fragebogen gering, wodurch die Aussagekraft ebenfalls beeinflusst wird. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen.

Endpunkt: Jegliche UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der Patient:innen, Prüfer:innen und Mitarbeiter:innen der Studienzentren nicht verblindet waren. Die Auswertung der Fragebögen zum Gesundheitszustand und der Lebensqualität wurde nicht verblindet vorgenommen. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach Einschätzung der Prüfer:innen, welche nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nicht verblindet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen.

Endpunkt: Schwere UE, SUE und UESI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der Patient:innen, Prüfärzt:innen und Mitarbeiter:innen der Studienzentren nicht verblindet waren. Die Auswertung der Fragebögen zum Gesundheitszustand und der Lebensqualität wurde nicht verblindet vorgenommen. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach Einschätzung der Prüfärzt:innen, welche nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die UE hinreichend standardisiert erhoben und anhand etablierter Kriterien klassifiziert und bewertet werden, ist das Verzerrungspotenzial niedrig.

Tabelle 4-156: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ZUMA-7

Studie ZUMA-7

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| | |
|---|--------|
| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
| Studienprotokoll (aus Publikationsanhang) | A |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar 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:

Die Studie war nicht verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet

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:

Die Studie ZUMA-7 ist randomisierte, offene, parallele, internationale, multizentrische Vergleichsstudie. Die Beobachtungsdauer betrug im median 24,9 Monate. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 mit Hilfe des IWRS (Interaktives Voice/Web-Response-Systems) und zentral stratifiziert nach Ansprechen und saAPI. Das gesamte Studienpersonal und die Patient:innen waren nicht verblindet. Jedoch erfolgte die Erhebung des Ansprechens auf Grundlage der Bewertung durch ein unabhängiges Committee (IRC) anhand von objektiven international gültigen Kriterien. Die

Berichtserstattung erfolgt ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die für ein hohes Verzerrungspotenzial sprechen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie ZUMA-7 insgesamt als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität (Gesamtüberleben)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der Patient:innen, Prüfarzt:innen und Mitarbeiter:innen der Studienzentren nicht verblindet waren. Zur Bewertung des Ansprechens für die Auswertung aller Endpunkte, die auf sowohl diesem als auch der Feststellung eines Rezidivs basieren, wurde ausschließlich die Einschätzung eines unabhängigen Bewertungskomitees (IRC) gezählt. Deshalb wurden alle Wirksamkeitsendpunkte verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Da Patient:innen aus dem Kontrollarm off-Protocol die Möglichkeit hatten eine CAR-T-Zelltherapie zu erhalten, könnten die Ergebnisse zur Mortalität mit Verzerrungen behaftet sein.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das offene Studiendesign führt bei der Erhebung der Todesfälle zu keinen Verzerrungen, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes beobachtet werden. Da Patient:innen aus dem Kontrollarm off-Protocol die Möglichkeit hatten eine CAR-T-Zelltherapie zu erhalten, könnten die Ergebnisse zur Mortalität mit Verzerrungen behaftet sein. Das Verzerrungspotenzial wird somit als hoch angesehen.

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben (EFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der Patient:innen, Prüffärzt:innen und Mitarbeiter:innen der Studienzentren nicht verblindet waren. Zur Bewertung des Ansprechens für die Auswertung aller Endpunkte, die auf sowohl diesem als auch der Feststellung eines Rezidivs basieren, wurde ausschließlich die Einschätzung eines unabhängigen Bewertungskomitees (IRC) gezählt. Deshalb wurden alle Wirksamkeitsendpunkte verblindet erhoben.

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet durch das IRC, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der Patient:innen, Prüffärzt:innen und Mitarbeiter:innen der Studienzentren nicht verblindet waren. Zur Bewertung des Ansprechens für die Auswertung aller Endpunkte, die auf sowohl diesem als auch der Feststellung eines Rezidivs basieren, wurde ausschließlich die Einschätzung eines unabhängigen Bewertungskomitees (IRC) gezählt. Deshalb wurden alle Wirksamkeitsendpunkte verblindet erhoben.

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet durch das IRC, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Ansprechens (CRR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der Patient:innen, Prüfärzt:innen und Mitarbeiter:innen der Studienzentren nicht verblindet waren. Zur Bewertung des Ansprechens für die Auswertung aller Endpunkte, die auf sowohl diesem als auch der Feststellung eines Rezidivs basieren, wurde ausschließlich die Einschätzung eines unabhängigen Bewertungskomitees (IRC) gezählt. Deshalb wurden alle Wirksamkeitsendpunkte verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet durch das IRC, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Ansprechen (ORR)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der Patient:innen, Prüffärzt:innen und Mitarbeiter:innen der Studienzentren nicht verblindet waren. Zur Bewertung des Ansprechens für die Auswertung aller Endpunkte, die auf sowohl diesem als auch der Feststellung eines Rezidivs basieren, wurde ausschließlich die Einschätzung eines unabhängigen Bewertungskomitees (IRC) gezählt. Deshalb wurden alle Wirksamkeitsendpunkte verblindet erhoben.

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet durch das IRC, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Jegliche UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der Patient:innen, Prüfärzt:innen und Mitarbeiter:innen der Studienzentren nicht verblindet waren. Die Auswertung der Fragebögen zum Gesundheitszustand und der Lebensqualität wurde nicht verblindet vorgenommen. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach Einschätzung der Prüfärzt:innen, welche nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nicht verblindet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen

Endpunkt: Schwere UE, SUE und UESI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der Patient:innen, Prüfärzt:innen und Mitarbeiter:innen der Studienzentren nicht verblindet waren. Die Auswertung der Fragebögen zum Gesundheitszustand und der Lebensqualität wurde nicht verblindet vorgenommen. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach Einschätzung der Prüfärzt:innen, welche nicht verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nicht verblindet, jedoch ist eine Auswirkung des offenen Designs auf die Ergebnissicherheit des Endpunkts unwahrscheinlich. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen

Tabelle 4-157 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studien PILOT und TRANSCEND WORLD

Studien PILOT und TRANSCEND WORLD

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|--------------------------------|--------|
| Studienbericht PILOT | A |
| Studienbericht TRANSCEND WORLD | B |

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

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

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:

Die Studien waren nicht verblindet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studien war nicht verblindet

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:

Die Studien sind nicht-vergleichend, Daher ist das Verzerrungspotenzial der beiden Studie als hoch einzustufen.

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:

Anhang 4-G: Lugano-Kriterien zur Bewertung des Ansprechens

Tabelle 4-158: Bewertung des Ansprechens auf Grundlage der Lugano-Kriterien (2014)

| | Lokalisation | PET-CT-basiertes Ansprechen | CT-basiertes Ansprechen |
|----|---|--|--|
| CR | Lymphknoten (nodal) und extralymphatische (extranodal) Organe | Punktwert ^a 1,2 oder 3 auf der Punkteskala, mit oder ohne Resttumor | Nodal: Rückgang der Größe auf $\leq 1,5$ cm in LDi Keine extranodalen Organe betroffen |
| | Nicht untersuchte Läsionen | - | Keine |
| | Organbetroffenheit | - | Verkleinerung auf Normalgröße |
| | Neue Läsionen | Keine | Keine |
| | Knochenmark | Keine FDG-Anreicherung | Normale Morphologie |
| PR | Lymphknoten (nodal) und extralymphatische (extranodal) Organe | Punktwert ^a 4 oder 5 mit reduzierter Aufnahme verglichen mit Baseline und eine Tumormasse unbestimmter Größe Zur Interimanalyse indiziert dies ein Ansprechen Zum Behandlungsende indiziert dies eine Resterkrankung | ≥ 50 % Verkleinerung des SPD von bis zu 6 der Ziellymphknoten oder extralymphatischen Organe Wenn eine Läsion zu klein für die CT-Messung ist, gilt als Standardwert 5 mm \times 5 mm Wenn die Läsion nicht mehr sichtbar ist, gilt 0 \times 0 mm als Standardwert Für eine Lymphknotengröße > 5 mm \times 5 mm, jedoch kleiner als normal, soll der tatsächliche Messwert für die Berechnung verwendet werden |
| | Nicht untersuchte Läsionen | - | Abwesenheit (Normalgröße) oder zurückgehend. Nicht wachsend |
| | Organbetroffenheit | - | Verkleinerung der Milz um > 50 % des vergrößerten Anteils |
| | Neue Läsionen | Keine | Keine |
| | Knochenmark | Restaufnahme größer als normal, aber kleiner als zu Baseline Persistierende fokale Veränderungen bei gleichzeitigem Ansprechen in Lymphknoten sind ein Anzeichen für zusätzliche Untersuchungen mittels MRI, Biopsie oder Intervallscan | - |
| SD | Lymphknoten (nodal) und extralymphatische (extranodal) Organe | Punktwert ^a 4 oder 5 mit keinem signifikanten Unterschied in der FDG-Anreicherung im Vergleich zu Baseline | < 50 % Verkleinerung des SPD im Vergleich zu Baseline von bis zu 6 der Ziellymphknoten oder extralymphatischen Organe Kein Kriterium einer progressiven Erkrankung ist erfüllt |
| | Nicht untersuchte Läsionen | - | Keine Progression |
| | Organbetroffenheit | - | Keine Progression |
| | Neue Läsionen | Keine | Keine |

| | Lokalisation | PET-CT-basiertes Ansprechen | CT-basiertes Ansprechen |
|----|---|--|--|
| | Knochenmark | Keine Veränderung zu Baseline | - |
| PD | Lymphknoten (nodal) und extralymphatische (extranodal) Organe | Punktwert ^a 4 oder 5 mit einer Zunahme der Aufnahmeintensität Neue FDG-sensitive lymphomtypische Foci sind konsistent zum Zeitpunkt der Interimanalyse oder der Erhebung zum Behandlungsende | PPD-Progression: Ein Knoten/Läsion muss abnormal sein mit: LDi > 1,5 cm ≥ 50 % Vergrößerung zur kleinsten PPD Vergrößerung in LDi oder SDi: 0,5 cm für Läsionen ≤ 2 cm 1,0 cm für Läsionen > 2 cm Bei Splenomegalie: Die Milzlänge muss um > 50 % im Vergleich zum Ausmaß der vorherigen Vergrößerung oberhalb der Baseline zunehmen (z. B. eine 15-cm-Milz muss sich > 16 cm vergrößern). Wenn keine vorherige Splenomegalie bestand, muss die Milzlänge um mindestens 2 cm im Vergleich zur Baseline zunehmen |
| | Nicht untersuchte Läsionen | Keine | Neue oder Progression bereits existierender Läsionen |
| | Organbetroffenheit | - | Neue oder erneute Splenomegalie |
| | Neue Läsionen | Neue FDG-sensitive lymphomtypische Foci sind konsistent zum Lymphomtyp und nicht zu anderen Krankheitsursprüngen (wie z. B. Infektion oder Entzündung) Bei Unsicherheit bezüglich des Ursprungs der Läsionen kann eine Biopsie oder ein Intervallscan in Betracht gezogen werden. | Erneutes Wachstum zuvor verschwundener Läsionen Neue Knoten > 1,5 cm Neue extranodale Läsion > 1,0 cm: Falls < 1,0 cm muss die Anwesenheit der Läsion eindeutig auf das Lymphom zurückzuführen sein. Messbare lymphomtypische Läsion jeglicher Größe |
| | Knochenmark | Neue oder erneute FDG-sensitive Foci | Neue oder erneute Beteiligung |

a: PET-5-Punkteskala; 1: Nicht mehr als Basalaufnahme; 2: Aufnahme im Mediastinum; 3: Aufnahme auch außerhalb des Mediastinums außer der Leber; 4: Moderate Aufnahme über die Leber hinaus; 5: Aufnahme deutlich höher als über Leber hinaus oder neue Läsionen.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (complete response); CT: Computertomographie; FDG: Fluordesoxyglucose; LDi: längster transverser Durchmesser (longest transverse diameter); MRI: Magnetresonanztomografie (magnetic resonance imaging); PD: Fortschreitende Erkrankung (progressive disease); PET: Positronen-Emissions-Tomografie; PPD: Produkt der perpendikulären Durchmesser (product of perpendicular diameters); PR: Partielles Ansprechen (partial response), SD: stabile Erkrankung (stable disease); SDi: Shortest axis perpendicular to LDi; SPD: Summe des Produkts aus senkrechten Durchmessern (sum of product of perpendicular diameters).

Anhang 4-H: Deskriptive Auswertung und Darstellung der UE für unterschiedliche Beobachtungszeiträume

Vorbehandlungsphase

UE der Vorbehandlungsphase schließen UE ein, welche am Tag oder nach dem Tag, an dem die Einverständniserklärung unterschrieben wurde, und vor der Randomisierung begonnen haben. Für Crossover-Patient:innen schließt das UE mit ein, welche zum Startzeitpunkt oder nach dem Start der Bridging-Chemotherapie (falls verabreicht) und vor der Infusion mit Liso-Cel begonnen haben.

Tabelle 4-159: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen aus der Studie TRANSFORM – Vorbehandlungsphase – Safety-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|---|---------------------------|------------------|---------------|-----------|
| | SoC Non-Cross- over | SoC Crossover | SoC Gesamt | Liso-Cel |
| N | 30 | 61 | 91 | 92 |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) der Vorbehandlungsphase [n (%)] | | | | |
| UE-Gesamtraten (Vorbehandlungsphase) | | | | |
| Jegliche UE | 4 (13,3) | 7 (11,5) | 11 (12,1) | 17 (18,5) |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 3 (10,0) | 3 (4,9) | 6 (6,6) | 3 (3,3) |
| SUE | 1 (3,3) | 1 (1,6) | 2 (2,2) | 2 (2,2) |
| Jegliche UE nach SOC und PT (Vorbehandlungsphase) | | | | |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 1 (3,3) | 2 (3,3) | 3 (3,3) | 5 (5,4) |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 3 (10,0) | 2 (3,3) | 5 (5,5) | 2 (2,2) |
| <i>Anämie</i> | 2 (6,7) | 1 (1,6) | 3 (3,3) | 1 (1,1) |
| <i>Neutropenie</i> | 0 | 1 (1,6) | 1 (1,1) | 0 |
| <i>Thrombozytopenie</i> | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 1 (3,3) | 2 (3,3) | 3 (3,3) | 4 (4,3) |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 1 (3,3) | 1 (1,6) | 2 (2,2) | 4 (4,3) |
| <i>Brechreiz</i> | 1 (3,3) | 0 | 1 (1,1) | 3 (3,3) |

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

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|---|---------------------------|------------------|---------------|-----------|
| | SoC Non-Cross- over | SoC Crossover | SoC Gesamt | Liso-Cel |
| N | 30 | 61 | 91 | 92 |
| <i>Verstopfung</i> | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SOC: Untersuchungen | 0 | 1 (1,6) | 1 (1,1) | 2 (2,2) |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0 | 0 | 0 | 1 (1,1) |
| SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 0 | 0 | 0 | 1 (1,1) |
| Schwere UE nach SOC und PT (Vorbehandlungsphase) | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 3 (10,0) | 2 (3,3) | 5 (5,5) | 1 (1,1) |
| <i>Anämie</i> | 2 (6,7) | 1 (1,6) | 3 (3,3) | 0 |
| Jegliche UESI (Vorbehandlungsphase) | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Neurologische Toxizität | 1 (3,3) | 1 (1,6) | 2 (2,2) | 3 (3,3) |
| Infusionsbezogene Reaktion | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Makrophagen-Aktivierungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumorlysesyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sekundäre Malignität | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Autoimmunerkrankungen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19-Ereignisse | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Schwere UESI (Vorbehandlungsphase) | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Neurologische Toxizität | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Infusionsbezogene Reaktion | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Makrophagen-Aktivierungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumorlysesyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sekundäre Malignität | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|---|---------------------------|------------------|---------------|-----------|
| | SoC Non-Cross- over | SoC Crossover | SoC Gesamt | Liso-Cel |
| N | 30 | 61 | 91 | 92 |
| Autoimmunerkrankungen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19-Ereignisse | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Schwerwiegende UESI (Vorbehandlungsphase) | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Neurologische Toxizität | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Infusionsbezogene Reaktion | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Makrophagen-Aktivierungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumorlysesyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sekundäre Malignität | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Autoimmunerkrankungen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19-Ereignisse | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population Abkürzungen: Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucl; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SoC: Therapiestandard (Standard of Care); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse, UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse | | | | |

Behandlungsphase

TEAE, die ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis 90 Tage nach dem letzten Zyklus der Salvage-Chemotherapie (Kontrollarm) und ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis 90 Tage nach Infusion mit Liso-Cel (Interventionsarm und Crossover-Patient:innen) oder bis zum Start einer neuen antineoplastischen Therapie, was immer zuerst eintritt, aufgetreten sind, sowie UE, die dem Prüfarzt zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und bei denen ein Zusammenhang mit der Studienbehandlung vermutet wird.

Tabelle 4-160: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen aus der Studie TRANSFORM – Behandlungsphase – Safety-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)

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

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|---|---------------------------|------------------|---------------|------------|
| | SoC Non-Cross- over | SoC Crossover | SoC Gesamt | Liso-Cel |
| N | 30 | 61 | 91 | 92 |
| UE der Behandlungsphase [n (%)] | | | | |
| UE-Gesamtraten (Behandlungsphase) | | | | |
| Jegliche UE | 30 (100,0) | 60 (98,4) | 90 (98,9) | 92 (100,0) |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 27 (90,0) | 54 (88,5) | 81 (89,0) | 85 (92,4) |
| SUE | 18 (60,0) | 27 (44,3) | 45 (49,5) | 44 (47,8) |
| Jegliche UE nach SOC und PT (Behandlungsphase) | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 27 (90,0) | 50 (82,0) | 77 (84,6) | 84 (91,3) |
| <i>Neutropenie</i> | 11 (36,7) | 39 (63,9) | 50 (54,9) | 76 (82,6) |
| <i>Anämie</i> | 18 (60,0) | 44 (72,1) | 62 (68,1) | 62 (67,4) |
| <i>Thrombozytopenie</i> | 23 (76,7) | 43 (70,5) | 66 (72,5) | 55 (59,8) |
| <i>Febrile Neutropenie</i> | 12 (40,0) | 12 (19,7) | 24 (26,4) | 15 (16,3) |
| <i>Lymphopenie</i> | 4 (13,3) | 7 (11,5) | 11 (12,1) | 25 (27,2) |
| <i>Leukopenie</i> | 6 (20,0) | 7 (11,5) | 13 (14,3) | 17 (18,5) |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 25 (83,3) | 50 (82,0) | 75 (82,4) | 73 (79,3) |
| <i>Brechreiz</i> | 16 (53,3) | 37 (60,7) | 53 (58,2) | 49 (53,3) |
| <i>Durchfall</i> | 13 (43,3) | 26 (42,6) | 39 (42,9) | 23 (25,0) |
| <i>Verstopfung</i> | 4 (13,3) | 20 (32,8) | 24 (26,4) | 30 (32,6) |
| <i>Erbrechen</i> | 10 (33,3) | 17 (27,9) | 27 (29,7) | 18 (19,6) |
| <i>Bauchschmerzen</i> | 5 (16,7) | 8 (13,1) | 13 (14,3) | 13 (14,1) |
| <i>Dyspepsie</i> | 3 (10,0) | 8 (13,1) | 11 (12,1) | 5 (5,4) |
| <i>Trockener Mund</i> | 3 (10,0) | 5 (8,2) | 8 (8,8) | 7 (7,6) |
| <i>Stomatitis</i> | 4 (13,3) | 6 (9,8) | 10 (11,0) | 5 (5,4) |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 20 (66,7) | 48 (78,7) | 68 (74,7) | 69 (75,0) |
| <i>Fatigue</i> | 9 (30,0) | 28 (45,9) | 37 (40,7) | 37 (40,2) |
| <i>Pyrexie</i> | 5 (16,7) | 18 (29,5) | 23 (25,3) | 28 (30,4) |
| <i>Ödem peripher</i> | 4 (13,3) | 13 (21,3) | 17 (18,7) | 15 (16,3) |
| <i>Asthenie</i> | 2 (6,7) | 6 (9,8) | 8 (8,8) | 11 (12,0) |
| <i>Schleimhautentzündung</i> | 6 (20,0) | 8 (13,1) | 14 (15,4) | 5 (5,4) |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 24 (80,0) | 40 (65,6) | 64 (70,3) | 45 (48,9) |
| <i>Verminderter Appetit</i> | 12 (40,0) | 20 (32,8) | 32 (35,2) | 21 (22,8) |

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

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|--|---------------------------|------------------|---------------|-----------|
| | SoC Non-Cross- over | SoC Crossover | SoC Gesamt | Liso-Cel |
| N | 30 | 61 | 91 | 92 |
| <i>Hypokaliämie</i> | 8 (26,7) | 14 (23,0) | 22 (24,2) | 21 (22,8) |
| <i>Hypomagnesiämie</i> | 8 (26,7) | 13 (21,3) | 21 (23,1) | 15 (16,3) |
| <i>Hypophosphatämie</i> | 6 (20,0) | 11 (18,0) | 17 (18,7) | 7 (7,6) |
| <i>Hypokalzämie</i> | 1 (3,3) | 5 (8,2) | 6 (6,6) | 7 (7,6) |
| <i>Unterernährung</i> | 3 (10,0) | 1 (1,6) | 4 (4,4) | 1 (1,1) |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 14 (46,7) | 30 (49,2) | 44 (48,4) | 54 (58,7) |
| <i>Kopfschmerzen</i> | 8 (26,7) | 13 (21,3) | 21 (23,1) | 40 (43,5) |
| <i>Schwindel</i> | 1 (3,3) | 12 (19,7) | 13 (14,3) | 22 (23,9) |
| <i>Periphere sensorische Neuropathie</i> | 3 (10,0) | 7 (11,5) | 10 (11,0) | 7 (7,6) |
| <i>Dysgeusie</i> | 3 (10,0) | 8 (13,1) | 11 (12,1) | 3 (3,3) |
| <i>Tremor</i> | 0 | 1 (1,6) | 1 (1,1) | 11 (12,0) |
| SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 11 (36,7) | 34 (55,7) | 45 (49,5) | 51 (55,4) |
| <i>Rückenschmerzen</i> | 2 (6,7) | 14 (23,0) | 16 (17,6) | 14 (15,2) |
| <i>Arthralgie</i> | 3 (10,0) | 7 (11,5) | 10 (11,0) | 13 (14,1) |
| <i>Knochenschmerzen</i> | 3 (10,0) | 6 (9,8) | 9 (9,9) | 12 (13,0) |
| <i>Myalgie</i> | 2 (6,7) | 3 (4,9) | 5 (5,5) | 11 (12,0) |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 14 (46,7) | 27 (44,3) | 41 (45,1) | 42 (45,7) |
| <i>Husten</i> | 3 (10,0) | 7 (11,5) | 10 (11,0) | 13 (14,1) |
| <i>Dyspnoe</i> | 4 (13,3) | 6 (9,8) | 10 (11,0) | 13 (14,1) |
| <i>Schmerzen im Oropharynx</i> | 0 | 8 (13,1) | 8 (8,8) | 2 (2,2) |
| <i>Pleuraerguss</i> | 3 (10,0) | 3 (4,9) | 6 (6,6) | 3 (3,3) |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 14 (46,7) | 23 (37,7) | 37 (40,7) | 40 (43,5) |
| SOC: Untersuchungen | 9 (30,0) | 20 (32,8) | 29 (31,9) | 41 (44,6) |
| <i>Alaninaminotransferase erhöht</i> | 3 (10,0) | 5 (8,2) | 8 (8,8) | 6 (6,5) |
| <i>Aspartataminotransferase erhöht</i> | 3 (10,0) | 2 (3,3) | 5 (5,5) | 6 (6,5) |
| SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 10 (33,3) | 22 (36,1) | 32 (35,2) | 33 (35,9) |
| SOC: Gefäßerkrankungen | 9 (30,0) | 17 (27,9) | 26 (28,6) | 35 (38,0) |
| <i>Hypotonie</i> | 2 (6,7) | 4 (6,6) | 6 (6,6) | 19 (20,7) |
| <i>Hypertonie</i> | 2 (6,7) | 5 (8,2) | 7 (7,7) | 10 (10,9) |
| <i>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</i> | 2 (6,7) | 7 (11,5) | 9 (9,9) | 51 (55,4) |

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

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|--|---------------------------|------------------|---------------|-----------|
| | SoC Non-Cross- over | SoC Crossover | SoC Gesamt | Liso-Cel |
| N | 30 | 61 | 91 | 92 |
| <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> | 0 | 0 | 0 | 45 (48,9) |
| SOC: Herzerkrankungen | 7 (23,3) | 15 (24,6) | 22 (24,2) | 21 (22,8) |
| <i>Tachykardie</i> | 5 (16,7) | 6 (9,8) | 11 (12,1) | 9 (9,8) |
| SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 6 (20,0) | 13 (21,3) | 19 (20,9) | 17 (18,5) |
| <i>Akute Nierenschädigung</i> | 4 (13,3) | 5 (8,2) | 9 (9,9) | 4 (4,3) |
| SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 4 (13,3) | 14 (23,0) | 18 (19,8) | 17 (18,5) |
| SOC: Augenerkrankungen | 2 (6,7) | 7 (11,5) | 9 (9,9) | 17 (18,5) |
| SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 3 (10,0) | 5 (8,2) | 8 (8,8) | 13 (14,1) |
| SOC: Affektionen der Leber und Gallenblase | 3 (10,0) | 2 (3,3) | 5 (5,5) | 2 (2,2) |
| SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 1 (3,3) | 1 (1,6) | 2 (2,2) | 5 (5,4) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT (Behandlungsphase) | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 24 (80,0) | 49 (80,3) | 73 (80,2) | 82 (89,1) |
| <i>Neutropenie</i> | 11 (36,7) | 36 (59,0) | 47 (51,6) | 75 (81,5) |
| <i>Thrombozytopenie</i> | 21 (70,0) | 41 (67,2) | 62 (68,1) | 46 (50,0) |
| <i>Anämie</i> | 15 (50,0) | 36 (59,0) | 51 (56,0) | 48 (52,2) |
| <i>Lymphopenie</i> | 4 (13,3) | 5 (8,2) | 9 (9,9) | 24 (26,1) |
| <i>Febrile Neutropenie</i> | 11 (36,7) | 10 (16,4) | 21 (23,1) | 11 (12,0) |
| <i>Leukopenie</i> | 5 (16,7) | 6 (9,8) | 11 (12,1) | 15 (16,3) |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 8 (26,7) | 13 (21,3) | 21 (23,1) | 13 (14,1) |
| <i>Hypophosphatämie</i> | 3 (10,0) | 5 (8,2) | 8 (8,8) | 3 (3,3) |
| <i>Hypokaliämie</i> | 2 (6,7) | 2 (3,3) | 4 (4,4) | 4 (4,3) |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 10 (33,3) | 9 (14,8) | 19 (20,9) | 14 (15,2) |
| SOC: Untersuchungen | 4 (13,3) | 6 (9,8) | 10 (11,0) | 16 (17,4) |
| <i>Thrombozytenzahl vermindert</i> | 1 (3,3) | 1 (1,6) | 2 (2,2) | 7 (7,6) |
| <i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i> | 0 | 0 | 0 | 6 (6,5) |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 8 (26,7) | 5 (8,2) | 13 (14,3) | 7 (7,6) |

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

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|---|---------------------------|------------------|---------------|-----------|
| | SoC Non-Cross- over | SoC Crossover | SoC Gesamt | Liso-Cel |
| N | 30 | 61 | 91 | 92 |
| Durchfall | 2 (6,7) | 1 (1,6) | 3 (3,3) | 0 |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 0 | 5 (8,2) | 5 (5,5) | 10 (10,9) |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 3 (10,0) | 7 (11,5) | 10 (11,0) | 4 (4,3) |
| SOC: Gefäßerkrankungen | 2 (6,7) | 3 (4,9) | 5 (5,5) | 9 (9,8) |
| <i>Hypertonie</i> | 0 | 1 (1,6) | 1 (1,1) | 5 (5,4) |
| SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 1 (3,3) | 4 (6,6) | 5 (5,5) | 6 (6,5) |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 3 (10,0) | 2 (3,3) | 5 (5,5) | 6 (6,5) |
| SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 3 (10,0) | 4 (6,6) | 7 (7,7) | 2 (2,2) |
| SOC: Psychiatrische Erkrankungen | 2 (6,7) | 1 (1,6) | 3 (3,3) | 3 (3,3) |
| <i>Verwirrter Zustand</i> | 2 (6,7) | 0 | 2 (2,2) | 1 (1,1) |
| SUE nach SOC und PT (Behandlungsphase) | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 7 (23,3) | 7 (11,5) | 14 (15,4) | 15 (16,3) |
| <i>Febrile Neutropenie</i> | 4 (13,3) | 5 (8,2) | 9 (9,9) | 7 (7,6) |
| <i>Neutropenie</i> | 3 (10,0) | 1 (1,6) | 4 (4,4) | 7 (7,6) |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 7 (23,3) | 6 (9,8) | 13 (14,3) | 12 (13,0) |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 6 (20,0) | 7 (11,5) | 13 (14,3) | 8 (8,7) |
| <i>Pyrexie</i> | 1 (3,3) | 6 (9,8) | 7 (7,7) | 6 (6,5) |
| SOC: Erkrankungen des Immunsystems | 1 (3,3) | 1 (1,6) | 2 (2,2) | 12 (13,0) |
| <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> | 0 | 0 | 0 | 12 (13,0) |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 5 (16,7) | 3 (4,9) | 8 (8,8) | 2 (2,2) |
| SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 3 (10,0) | 4 (6,6) | 7 (7,7) | 1 (1,1) |
| <i>Akute Nierenschädigung</i> | 3 (10,0) | 2 (3,3) | 5 (5,5) | 0 |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 0 | 2 (3,3) | 2 (2,2) | 5 (5,4) |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 2 (6,7) | 0 | 2 (2,2) | 3 (3,3) |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 2 (6,7) | 0 | 2 (2,2) | 1 (1,1) |

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

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|--|---------------------------|------------------|---------------|-----------|
| | SoC Non-Cross- over | SoC Crossover | SoC Gesamt | Liso-Cel |
| N | 30 | 61 | 91 | 92 |
| SOC: Psychiatrische Erkrankungen | 2 (6,7) | 1 (1,6) | 3 (3,3) | 0 |
| <i>Verwirrter Zustand</i> | 2 (6,7) | 0 | 2 (2,2) | 0 |
| SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 0 | 1 (1,6) | 1 (1,1) | 1 (1,1) |
| Jegliche UESI (Behandlungsphase) | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 45 (48,9) |
| Neurologische Toxizität | 20 (66,7) | 37 (60,7) | 57 (62,6) | 59 (64,1) |
| Infusionsbezogene Reaktion | 0 | 4 (6,6) | 4 (4,4) | 7 (7,6) |
| Makrophagen-Aktivierungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 1 (1,1) |
| Tumorlysesyndrom | 1 (3,3) | 1 (1,6) | 2 (2,2) | 0 |
| Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 3 (4,9) | 3 (3,3) | 40 (43,5) |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 3 (4,9) | 3 (3,3) | 10 (10,9) |
| Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | 10 (33,3) | 9 (14,8) | 19 (20,9) | 14 (15,2) |
| Sekundäre primäre Malignität | 0 | 1 (1,6) | 1 (1,1) | 1 (1,1) |
| Autoimmunerkrankungen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19-Ereignisse | 1 (3,3) | 0 | 1 (1,1) | 2 (2,2) |
| Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) (Behandlungsphase) | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 1 (1,1) |
| Neurologische Toxizität | 2 (6,7) | 6 (9,8) | 8 (8,8) | 12 (13,0) |
| Infusionsbezogene Reaktion | 0 | 0 | 0 | 2 (2,2) |
| Makrophagen-Aktivierungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumorlysesyndrom | 0 | 1 (1,6) | 1 (1,1) | 0 |
| Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 3 (4,9) | 3 (3,3) | 40 (43,5) |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 0 | 0 | 1 (1,1) |
| Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | 10 (33,3) | 9 (14,8) | 19 (20,9) | 14 (15,2) |
| Sekundäre primäre Malignität | 0 | 1 (1,6) | 1 (1,1) | 1 (1,1) |
| Autoimmunerkrankungen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19-Ereignisse | 0 | 0 | 0 | 2 (2,2) |
| Schwerwiegende UESI (Behandlungsphase) | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 12 (13,0) |
| Neurologische Toxizität | 2 (6,7) | 3 (4,9) | 5 (5,5) | 5 (5,4) |

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|--|---------------------------|------------------|---------------|-----------|
| | SoC Non-Cross- over | SoC Crossover | SoC Gesamt | Liso-Cel |
| N | 30 | 61 | 91 | 92 |
| Infusionsbezogene Reaktion | 0 | 0 | 0 | 1 (1,1) |
| Makrophagen-Aktivierungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumorlysesyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Länger anhaltende Zytopenie | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | 7 (23,3) | 6 (9,8) | 13 (14,3) | 10 (10,9) |
| Sekundäre primäre Malignität | 0 | 1 (1,6) | 1 (1,1) | 1 (1,1) |
| Autoimmunerkrankungen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19-Ereignisse | 0 | 0 | 0 | 2 (2,2) |
| Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population Abkürzungen: Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SoC: Therapiestandard (Standard of Care); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse, UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse | | | | |

Nachbehandlungsphase

UE der Nachbehandlungsphase umfassen UE, die nach dem 90-Tage-Zeitfenster (entsprechend der Definition eines TEAE) entweder nach der letzten Dosis der Salvage-Chemotherapie oder nach der Infusion mit Liso-Cel begonnen haben, es sei denn, es besteht der Verdacht, dass sie mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen. Als Ausnahme für Crossover-Patient:innen gelten UE, die am oder nach dem Startzeitpunkt der Bridging-Chemotherapie (falls verabreicht) oder nach dem Startzeitpunkt der LDC auftraten.

Tabelle 4-161: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen aus der Studie TRANSFORM – Nachbehandlungsphase – Safety-Population (Datenschnitt: 13.05.2022)

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|---|---------------------------|------------------|---------------|-----------|
| | SoC Non-Cross- over | SoC Crossover | SoC Gesamt | Liso-Cel |
| N | 30 | 61 | 91 | 92 |
| UE der Nachbehandlungsphase [n (%)] | | | | |
| UE-Gesamtraten (Nachbehandlungsphase) | | | | |
| Jegliche UE | 1 (3,3) | 12 (19,7) | 13 (14,3) | 14 (15,2) |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 1 (3,3) | 5 (8,2) | 6 (6,6) | 8 (8,7) |
| SUE | 1 (3,3) | 4 (6,6) | 5 (5,5) | 8 (8,7) |
| Jegliche UE nach SOC und PT (Nachbehandlungsphase) | | | | |

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

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|---|---------------------------|------------------|---------------|----------|
| | SoC Non-Cross- over | SoC Crossover | SoC Gesamt | Liso-Cel |
| N | 30 | 61 | 91 | 92 |
| Die UE nach SOC und PT traten in allen Studienarmen bei weniger als 10 % der Patient:innen auf. | | | | |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT (Nachbehandlungsphase) | | | | |
| Die UE nach SOC und PT traten in allen Studienarmen bei weniger als 5 % der Patient:innen auf. | | | | |
| SUE nach SOC und PT (Nachbehandlungsphase) | | | | |
| Die UE nach SOC und PT traten in allen Studienarmen bei weniger als 5 % der Patient:innen auf. | | | | |
| Jegliche UESI (Nachbehandlungsphase) | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Neurologische Toxizität | 0 | 6 (9,8) | 6 (6,6) | 1 (1,1) |
| Infusionsbezogene Reaktion | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Makrophagen-Aktivierungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumorlysesyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 4 (4,3) |
| Sekundäre primäre Malignität | 1 (3,3) | 2 (3,3) | 3 (3,3) | 2 (2,2) |
| Autoimmunerkrankungen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19-Ereignisse | 0 | 0 | 0 | 4 (4,3) |
| Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) (Nachbehandlungsphase) | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Neurologische Toxizität | 0 | 3 (4,9) | 3 (3,3) | 0 |
| Infusionsbezogene Reaktion | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Makrophagen-Aktivierungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumorlysesyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 4 (4,3) |
| Sekundäre primäre Malignität | 1 (3,3) | 1 (1,6) | 2 (2,2) | 1 (1,1) |
| Autoimmunerkrankungen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19-Ereignisse | 0 | 0 | 0 | 3 (3,3) |
| Schwerwiegende UESI (Nachbehandlungsphase) | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|--|---------------------------|------------------|---------------|----------|
| | SoC Non-Cross- over | SoC Crossover | SoC Gesamt | Liso-Cel |
| N | 30 | 61 | 91 | 92 |
| Neurologische Toxizität | 0 | 2 (3,3) | 2 (2,2) | 1 (1,1) |
| Infusionsbezogene Reaktion | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Makrophagen-Aktivierungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumorlysesyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 3 (3,3) |
| Sekundäre primäre Malignität | 1 (3,3) | 2 (3,3) | 3 (3,3) | 2 (2,2) |
| Autoimmunerkrankungen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19-Ereignisse | 0 | 0 | 0 | 3 (3,3) |
| Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population Abkürzungen: Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NAT: neue antineoplastische Therapie; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SoC: Therapiestandard (Standard of Care); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse, UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse | | | | |

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|---|----------------------|------------------|---------------|-----------|
| | SoC Non-Crossover | SoC Crossover | SoC Gesamt | Liso-Cel |
| N | 30 | 61 | 91 | 92 |
| UE der Nachbehandlungsphase [n (%)] | | | | |
| UE-Gesamtraten (Nachbehandlungsphase) | | | | |
| Jegliche UE | 1 (3,3) | 12 (19,7) | 13 (14,3) | 14 (15,2) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 1 (3,3) | 5 (8,2) | 6 (6,6) | 8 (8,7) |
| SUE | 1 (3,3) | 4 (6,6) | 5 (5,5) | 8 (8,7) |
| Jegliche UE nach SOC und PT (Nachbehandlungsphase) | | | | |
| Die UE nach SOC und PT traten in allen Studienarmen bei weniger als 10 % der Patient:innen auf. | | | | |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT (Nachbehandlungsphase) | | | | |
| Die UE nach SOC und PT traten in allen Studienarmen bei weniger als 5 % der Patient:innen auf. | | | | |
| SUE nach SOC und PT (Nachbehandlungsphase) | | | | |
| Die UE nach SOC und PT traten in allen Studienarmen bei weniger als 5 % der Patient:innen auf. | | | | |
| Jegliche UESI (Nachbehandlungsphase) | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Neurologische Toxizität | 0 | 6 (9,8) | 6 (6,6) | 1 (1,1) |
| Infusionsbezogene Reaktion | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Makrophagen-Aktivierungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumorlysesyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 4 (4,3) |
| Sekundäre primäre Malignität | 1 (3,3) | 2 (3,3) | 3 (3,3) | 2 (2,2) |
| Autoimmunerkrankungen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19-Ereignisse | 0 | 0 | 0 | 4 (4,3) |
| Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) (Nachbehandlungsphase) | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Neurologische Toxizität | 0 | 3 (4,9) | 3 (3,3) | 0 |
| Infusionsbezogene Reaktion | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Makrophagen-Aktivierungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumorlysesyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Studie TRANSFORM (SoC vs. Liso-Cel) | Arm A | | | Arm B |
|---|----------------------|------------------|---------------|-----------|
| | SoC Non-Crossover | SoC Crossover | SoC Gesamt | Liso-Cel |
| N | 30 | 61 | 91 | 92 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 4 (4,3) |
| Sekundäre primäre Malignität | 1 (3,3) | 1 (1,6) | 2 (2,2) | 1 (1,1) |
| Autoimmunerkrankungen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19-Ereignisse | 0 | 0 | 0 | 3 (3,3) |
| Schwerwiegende UESI (Nachbehandlungsphase) | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Neurologische Toxizität | 0 | 2 (3,3) | 2 (2,2) | 1 (1,1) |
| Infusionsbezogene Reaktion | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Makrophagen-Aktivierungs- syndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumorlysesyndrom | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) | 0 | 0 | 0 | 3 (3,3) |
| Sekundäre primäre Malignität | 1 (3,3) | 2 (3,3) | 3 (3,3) | 2 (2,2) |
| Autoimmunerkrankungen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19-Ereignisse | 0 | 0 | 0 | 3 (3,3) |
| Datenschnitt: 13.05.2022; Safety-Population Abkürzungen: Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NAT: neue antineoplastische Therapie; SOC: Systemorganklasse (system organ class); SoC: Therapiestandard (Standard of Care); UE: Unerwünschte Ereignisse | | | | |

Anhang 4-I: Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse des indirekten Vergleichs nach Bucher und der anchored MAIC-Analyse

Tabelle 4-162: Gesamtüberleben im indirekten Vergleich nach Bucher und der anchored MAIC-Analyse

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 ^a | | Indirekter Vergleich |
|---|-------------------|-------------------|------------------------|-----------------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| Gesamtüberleben | | | | | |
| anchored MAIC-Analyse | | | | | |
| N/ESS | 42 | 39 | 180 | 179 | |
| Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] | NA [29,55; NA] | 20,91 [9,73; NA] | NA [28,3; NA] | 35,1 [18,5; NA] | |
| HR [95-%-KI] p-Wert | 0,43 [0,22; 0,86] | | 0,73 [0,53; 1,01] | | 0,59 [0,28; 1,26] 0,1766 |
| Sensitivitätsanalyse der anchored MAIC-Analyse | | | | | |
| N/ESS | 27 | 28 | 180 | 179 | |
| Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] | NA [22,22; NA] | NA [10,98; NA] | NA [28,3; NA] | 35,1 [18,5; NA] | |
| HR [95-%-KI] p-Wert | 0,61 [0,27; 1,34] | | 0,73 [0,53; 1,01] | | 0,83 [0,35; 1,96] 0,6736 |
| Indirekter Vergleich nach Bucher | | | | | |
| N | 92 | 92 | 180 | 179 | |
| Mediane Überlebenszeit in Monaten [95-%-KI] | NA [29,55; NA] | 29,88 [17,88; NA] | NA [28,3; NA] | 35,1 [18,5; NA] | |
| HR [95-%-KI] p-Wert | 0,72 [0,44; 1,18] | | 0,73 [0,53; 1,01] | | 0,99 [0,55; 1,78] 0,9771 |
| <p>a: Für die Auswertung wurde das stratifizierte HR aus dem BLA Clinical Review and Evaluation der Studie ZUMA-7 verwendet [57]. Hinweis: Im EPAR zu Axicabtagen-Ciloleucel ist das stratifizierte HR [95-%-KI] mit 0,708 [0,515; 0,972] angegeben [56].</p> <p>Abkürzungen: BLA: Biologics License Application; ESS: effektive Stichprobengröße (effective sample size); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching adjusted indirect comparison; NA: nicht erreicht (not available); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)</p> | | | | | |

Tabelle 4-163: EFS im indirekten Vergleich nach Bucher und der anchored MAIC-Analyse

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 ^a | | Indirekter Vergleich |
|--|-------------------|----------------------|------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| EFS | | | | | |
| anchored MAIC-Analyse | | | | | |
| N/ESS | 42 | 39 | 180 | 179 | |
| Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] | NA [6,21; NA] | 2,20 [1,97; 2,89] | 8,3 [4,5; 15,8] | 2,0 [1,6; 2,8] | |
| HR [95-%-KI] p-Wert | 0,30 [0,18; 0,50] | | 0,40 [0,31; 0,51] | | 0,76 [0,43; 1,34] 0,3424 |
| Sensitivitätsanalyse der anchored MAIC-Analyse | | | | | |
| N/ESS | 27 | 28 | 180 | 179 | |
| Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] | NA [6,21; NA] | 2,17 [1,64; 4,60] | 8,3 [4,5; 15,8] | 2,0 [1,6; 2,8] | |
| HR [95-%-KI] p-Wert | 0,31 [0,17; 0,59] | | 0,40 [0,31; 0,51] | | 0,78 [0,40; 1,54] 0,4790 |
| Indirekter Vergleich nach Bucher | | | | | |
| N | 92 | 92 | 180 | 179 | |
| Mediane Überlebenszeit in Monaten [95-%-KI] | NA [9,53; NA] | 2,40 [2,17; 4,93] | 8,3 [4,5; 15,8] | 2,0 [1,6; 2,8] | |
| HR [95-%-KI] p-Wert | 0,36 [0,24; 0,52] | | 0,40 [0,31; 0,51] | | 0,89 [0,56; 1,40] 0,6185 |
| <p>a: Für die Auswertung wurde das stratifizierte HR aus dem BLA Clinical Review and Evaluation der Studie ZUMA-7 verwendet [57].</p> <p>Abkürzungen: BLA: Biologics License Application; EFS: Ereignisfreies Überleben (event-free survival); ESS: effektive Stichprobengröße (effective sample size); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching adjusted indirect comparison; NA: nicht erreicht (not available); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)</p> | | | | | |

Tabelle 4-164: PFS im indirekten Vergleich nach Bucher und der anchored MAIC-Analyse

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 ^a | | Indirekter Vergleich |
|--|-------------------|----------------------|------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| PFS | | | | | |
| anchored MAIC-Analyse | | | | | |
| N/ESS | 42 | 39 | 180 | 179 | |
| Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] | NA [9,37; NA] | 2,83 [2,14; 6,18] | 14,7 [5,4; NA] | 3,7 [2,9; 5,3] | |
| HR [95-%-KI] p-Wert | 0,35 [0,20; 0,59] | | 0,49 [0,37; 0,65] | | 0,71 [0,39; 1,28] 0,2540 |
| Sensitivitätsanalyse der anchored MAIC-Analyse | | | | | |
| N/ESS | 27 | 28 | 180 | 179 | |
| Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] | NA [10,06; NA] | 4,6 [2,14; 8,55] | 14,7 [5,4; NA] | 3,7 [2,9; 5,3] | |
| HR [95-%-KI] p-Wert | 0,38 [0,20; 0,74] | | 0,49 [0,37; 0,65] | | 0,78 [0,38; 1,60] 0,4939 |
| Indirekter Vergleich nach Bucher | | | | | |
| N | 92 | 92 | 180 | 179 | |
| Mediane Überlebenszeit in Monaten [95-%-KI] | NA [10,26; NA] | 5,62 [2,66; 6,71] | 14,7 [5,4; NA] | 3,7 [2,9; 5,3] | |
| HR [95-%-KI] p-Wert | 0,43 [0,29; 0,64] | | 0,49 [0,37; 0,65] | | 0,87 [0,53; 1,42] 0,5808 |
| <p>a: Für die Auswertung wurde das stratifizierte HR aus dem BLA Clinical Review and Evaluation der Studie ZUMA-7 verwendet [57].</p> <p>Abkürzungen: BLA: Biologics License Application; ESS: effektive Stichprobengröße (effective sample size); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching adjusted indirect comparison; NA: nicht erreicht (not available); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)</p> | | | | | |

Tabelle 4-165: ORR im indirekten Vergleich nach Bucher und der anchored MAIC-Analyse

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 ^a | | Indirekter Vergleich |
|---|--------------------|------|------------------------|-----|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| ORR | | | | | |
| anchored MAIC-Analyse | | | | | |
| N/ESS | 42 | 39 | 180 | 179 | |
| ORR [%] | 85,3 | 41,5 | 83 | 50 | |
| OR [95-%-KI] p-wert | 8,14 [2,68; 24,66] | | 4,94 [3,03; 8,07] | | 1,65 [0,49; 5,53] 0,4208 |
| Sensitivitätsanalyse der anchored MAIC-Analyse | | | | | |
| N/ESS | 27 | 28 | 180 | 179 | |
| ORR [%] | 81,4 | 43,3 | 83 | 50 | |
| OR [95-%-KI] p-wert | 5,72 [1,32; 24,87] | | 4,94 [3,03; 8,07] | | 1,16 [0,25; 5,45] 0,8533 |
| Indirekter Vergleich nach Bucher | | | | | |
| N | 92 | 92 | 180 | 179 | |
| ORR [%] | 87,0 | 48,9 | 83 | 50 | |
| OR [95-%-KI] p-wert | 6,96 [3,35; 14,47] | | 4,94 [3,03; 8,07] | | 1,41 [0,58; 3,40] 0,4459 |
| a: Für die Auswertung wurde das stratifizierte OR aus der Publikation Locke et al. 2022 zu der Studie ZUMA-7 verwendet (Zitat Locke 2022). | | | | | |
| Abkürzungen: ESS: effektive Stichprobengröße (effective sample size); KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching adjusted indirect comparison; OR: Quotenverhältnis (odds ratio); ORR: Gesamtansprechen (overall response rate) SoC: Therapiestandard (Standard of Care) | | | | | |

Tabelle 4-166: CRR im indirekten Vergleich nach Bucher und der anchored MAIC-Analyse

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 ^a | | Indirekter Vergleich |
|--|--------------------|------|------------------------|-----|-------------------------------------|
| | Liso-Cel | SoC | Axicabtagen-Ciloleucel | SoC | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| CRR | | | | | |
| anchored MAIC-Analyse | | | | | |
| N/ESS | 42 | 39 | 180 | 179 | |
| CRR [%] | 68,4 | 37,3 | 65 | 32 | |
| OR [95-%-KI] p-wert | 3,64 [1,42; 9,33] | | 3,87 [2,50; 6,00] | | 0,94 [0,33; 2,65] 0,9043 |
| Sensitivitätsanalyse der anchored MAIC-Analyse | | | | | |
| N/ESS | 27 | 28 | 180 | 179 | |
| CRR [%] | 67,3 | 39,2 | 65 | 32 | |
| OR [95-%-KI] p-wert | 3,18 [0,98; 10,38] | | 3,87 [2,50; 6,00] | | 0,82 [0,23; 2,90] 0,7592 |
| Indirekter Vergleich nach Bucher | | | | | |
| N | 92 | 92 | 180 | 179 | |
| CRR [%] | 73,9 | 43,5 | 65 | 32 | |
| OR [95-%-KI] p-wert | 3,68 [1,98; 6,86] | | 3,87 [2,50; 6,00] | | 0,95 [0,44; 2,03] 0,8963 |
| <p>a: Für die Auswertung wurde das stratifizierte OR aus der Publikation Locke et al. 2022 zu der Studie ZUMA-7 verwendet [73]</p> <p>Abkürzungen: CRR: Rate des kompletten Ansprechens (complete response rate); ESS: effektive Stichprobengröße (effective sample size); KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching adjusted indirect comparison; Quotenverhältnis (odds ratio); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)</p> | | | | | |

Tabelle 4-167: UESI im naiven indirekten Vergleich und in der unanchored MAIC-Analyse

| | TRANSFORM | | ZUMA-7 ^a | | Indirekter Vergleich |
|---|-----------|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|--|
| | Liso-Cel | | Axicabtagen-Ciloleucel | | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| | ESS/N | Anteil der Patient:innen mit UE [%] | N | Anteil der Patient:innen mit UE [%] | OR ^b [95 % KI] p-Wert |
| Jegliches Zytokin-Freisetzungssyndrom | | | | | |
| unanchored MAIC | 68 | 50,8 | 170 | 92,4 | 0,09 [0,04; 0,18] < 0,0001 |
| Naiver Vergleich | 92 | 48,9 | 170 | 92,4 | 0,08 [0,04; 0,16] < 0,0001 |
| Schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE ≥ 3) | | | | | |
| unanchored MAIC | 68 | 0,6 | 170 | 6,5 | 0,09 [0,01; 0,75] 0,0257 |
| naiver Vergleich | 92 | 1,1 | 170 | 6,5 | 0,16 [0,02; 1,25] 0,0805 |
| Jegliche Neurologische Toxizität | | | | | |
| unanchored MAIC | 68 | 10,7 | 170 | 60,0 | 0,08 [0,03; 0,18] < 0,0001 |
| Naiver Vergleich | 92 | 10,9 | 170 | 60,0 | 0,08 [0,04; 0,17] < 0,0001 |
| Schwere Neurologische Toxizität (CTCAE ≥ 3) | | | | | |
| unanchored MAIC | 68 | 5,3 | 170 | 21,2 | 0,21 [0,06; 0,68] 0,0096 |
| Naiver Vergleich | 92 | 4,3 | 170 | 21,2 | 0,17 [0,06; 0,49] 0,0011 |
| Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE ≥ 3) | | | | | |
| unanchored MAIC | 68 | 45,4 | 170 | 33,3 | 1,67 [0,93; 2,98] 0,086 |
| Naiver Vergleich | 92 | 43,5 | 170 | 33,3 | 1,54 [0,91; 2,59] 0,106 |
| Schwere Infektionen (CTCAE ≥ 3) | | | | | |
| unanchored MAIC | 68 | 13,1 | 170 | 14,0 | 0,93 [0,41; 2,13] 0,8627 |
| Naiver Vergleich | 92 | 15,2 | 170 | 14,0 | 1,10 [0,54; 2,25] 0,7887 |

| TRANSFORM | | ZUMA-7^a | | Indirekter Vergleich |
|---|--|-------------------------------|--|--|
| Liso-Cel | | Axicabtagen-Ciloleucel | | Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel |
| ESS/N | Anteil der Patient:innen mit UE [%] | N | Anteil der Patient:innen mit UE [%] | OR^b [95 % KI] p-Wert |
| <p>a: Für die Auswertung wurden die UESI aus dem BLA Clinical Review and Evaluation der Studie ZUMA-7 verwendet [57].</p> <p>Abkürzungen: BLA: Biologics License Application; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ESS: effektive Stichprobengröße (effective sample size); KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching adjusted indirect comparison; OR: Quotenverhältnis (odds ratio), UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p> | | | | |

Anhang 4-J: Vollständige Darstellung der für dieses Dossier relevanten Ergebnisse

Anhang 4-J ist diesem Modul als separates Dokument beigelegt. Er enthält die vollständige Darstellung aller Subgruppenanalysen der Studie TRANSFORM, d. h. sowohl solche mit signifikantem Interaktionsterm, als auch solche, mit nicht signifikantem Interaktionsterm. Die Subgruppenanalysen werden als modifizierte Ausgabe der Statistiksoftware dargestellt.