

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®)

Kite, a Gilead Company

Modul 4A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.10.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis	17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	21
4.2 Methodik	39
4.2.1 Fragestellung	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	40
4.2.3 Informationsbeschaffung	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	45
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	50
4.2.5.3 Meta-Analysen	58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	69
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	71
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	76
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	77
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	80
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	80
4.3.2 Weitere Unterlagen	81
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	81

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	81
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	81
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	82
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	82
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	85
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	85
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	85
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	85
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	86
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	86
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	87
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	88
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	88
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	89
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	90
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	91
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten	94
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	96
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	96
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	133
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	133
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	157
4.3.2.3.3.3	Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen	174
4.3.2.3.3.4	Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen	192
4.3.2.3.3.5	Bestes Ansprechen – weitere Untersuchungen.....	207
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	209
4.3.2.3.3.7	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	241
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	244
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	283
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	294
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	294
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	294
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	297
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	297
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	297
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	297
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	298
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	298
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	299
4.7	Referenzliste.....	301

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	310
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	318
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	322
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	346
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	363
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	451
Anhang 4-G : Ausführliche Darstellung der unerwünschten Ereignisse.....	455

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ZUMA-1 (Datenschnitt nach 18 Monaten)	24
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 (ohne primär refraktäre Patienten)	29
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien aus der SLR.....	32
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ZUMA-1, dem historischen Vergleich ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1 sowie dem historischen Vergleich ZUMA-1 vs. SLR für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Progressionsfreies Überleben“, „Objektive Ansprechrare“ und „Vollständiges Ansprechen“	36
Tabelle 4-5: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für RCTs	40
Tabelle 4-6: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für einen historischen Vergleich.....	41
Tabelle 4-7: Subgruppen für die Endpunkte der Studie ZUMA-1	61
Tabelle 4-8: Subgruppen aus SCHOLAR-1	63
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	78
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	82

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	82
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	83
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	83
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	84
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	86
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	86
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	87
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen.....	94
Tabelle 4-32: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit den Vergleichstherapien.....	95
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Für den historischen Vergleich verwendete Studien	99
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – Für den historischen Vergleich verwendete Studien	105
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-1, mITT-Analyse-Set).....	112
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen ¹ (SCHOLAR-1, SCHOLAR-Evaluable-Set ohne primär refraktäre Patienten).....	116
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen – Für den historischen Vergleich verwendete Studien	119
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen	133
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set).....	134
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ bei Patienten mit CR als bestem Ansprechen – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set).....	136

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ bei Patienten mit PR als bestem Ansprechen – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set).....	137
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ bei Patienten ohne OR – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set).....	138
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen (vollständiges Analyse-Set).....	140
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten).....	142
Tabelle 4-49: Standardisierte Schätzer für die Überlebensraten (stratifiziert nach Therapierefraktärität und SCT) – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten).....	144
Tabelle 4-50: Standardisierte Schätzer für die Überlebensraten (stratifiziert nach Therapierefraktärität und ECOG-PS) – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten).....	145
Tabelle 4-51: Standardisierter Vergleich des Gesamtüberlebens – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten).....	147
Tabelle 4-52: Standardisierter Vergleich des Gesamtüberlebens (stratifiziert nach Therapierefraktärität und ECOG-PS) – weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-53: Standardisierter Vergleich des Gesamtüberlebens: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell (stratifiziert nach Therapierefrakterität und SCT) – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)	148
Tabelle 4-54: Standardisierter Vergleich des Gesamtüberlebens: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell (stratifiziert nach Therapierefrakterität und ECOG-PS) – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten).....	150
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR.....	151
Tabelle 4-56: „Gesamtüberleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-57: „Gesamtüberleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Allogene Stammzelltransplantation	154
Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen.....	157
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set).....	158
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen (vollständiges Analyse-Set).....	160
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen (zentrale Beurteilung, mITT-Analyse-Set)	163

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ bei Patienten mit CR als bestem Ansprechen – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set).....	165
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ bei Patienten mit PR als bestem Ansprechen – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set).....	166
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ bei Patienten ohne OR – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set).....	167
Tabelle 4-65: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR.....	169
Tabelle 4-66: „Progressionsfreies Überleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-67: „Progressionsfreies Überleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Allogene Stammzelltransplantation.....	172
Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Objektive Ansprechrte“ – weitere Untersuchungen.....	174
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrte“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set).....	176
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrte“ – weitere Untersuchungen (vollständiges Analyse-Set).....	177
Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrte“ – weitere Untersuchungen (zentrale Beurteilung, mITT-Analyse-Set).....	177
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Zeit von der Axi-Cel-Infusion bis zum ersten objektiven Ansprechen“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set).....	178
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrte“ – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten).....	179
Tabelle 4-74: Standardisierte Schätzer für ORR und CR (stratifiziert nach Therapierefrakterität und SCT) – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten).....	180
Tabelle 4-75: Standardisierte Schätzer für ORR und CR (stratifiziert nach Therapierefrakterität und ECOG-PS) – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten).....	181
Tabelle 4-76: Standardisierter Vergleich von ORR und CR (stratifiziert nach Therapierefrakterität und SCT) – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten).....	182
Tabelle 4-77: Standardisierter Vergleich von ORR und CR (stratifiziert nach Therapierefrakterität und ECOG-PS) – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten).....	184
Tabelle 4-78: Operationalisierung von „Objektive Ansprechrte“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR.....	185
Tabelle 4-79: „Objektive Ansprechrte“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-80: Operationalisierung von „Vollständiges Ansprechen“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR.....	188

Tabelle 4-81: „Vollständiges Ansprechen“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-82: Operationalisierung von „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen.....	192
Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set).....	193
Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ bei Patienten mit CR als bestem Ansprechen – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set).....	195
Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ bei Patienten mit PR als bestem Ansprechen – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set).....	196
Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen (vollständiges Analyse-Set).....	199
Tabelle 4-87: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen (zentrale Beurteilung, mITT-Analyse-Set).....	202
Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen (Analyse ohne die Ergebnisse für Patienten nach erfolgter alloSCT, mITT-Analyse-Set) ...	204
Tabelle 4-89: Operationalisierung von „Bestes Ansprechen“ – weitere Untersuchungen.....	207
Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Bestes Ansprechen“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set: inferenzstatistische Analyse).....	208
Tabelle 4-91: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen.....	209
Tabelle 4-92: Übersicht über die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	210
Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Schweregrad für Kohorte 1 + 2 gemeinsam – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	212
Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach SOC und Schweregrad für Kohorte 1 – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	215
Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach SOC und Schweregrad für Kohorte 2 – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	217
Tabelle 4-96: Ergebnisse zu CRS-Ereignissen, die bei $\geq 5\%$ der Patienten des gesamten Safety-Analyse-Sets aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	219
Tabelle 4-97: Ergebnisse zu CRS-Ereignissen, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in Kohorte 1 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	220
Tabelle 4-98: Ergebnisse zu CRS-Ereignissen, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in Kohorte 2 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	220
Tabelle 4-99: Ergebnisse zu neurologischen Ereignissen, die bei $\geq 5\%$ der Patienten des gesamten Safety-Analyse-Sets aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	221

Tabelle 4-100: Ergebnisse zu neurologischen Ereignissen, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in Kohorte 1 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	222
Tabelle 4-101: Ergebnisse zu neurologischen Ereignissen, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in Kohorte 2 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	223
Tabelle 4-102: Ergebnisse zu Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie) vom Grad 3 oder höher – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	224
Tabelle 4-103: Ergebnisse zu Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie) vom Grad 3 oder höher – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	225
Tabelle 4-104: Ergebnisse zu bakteriellen Infektionen des gesamten Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	226
Tabelle 4-105: Ergebnisse zu bakteriellen Infektionen für Kohorte 1 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	227
Tabelle 4-106: Ergebnisse zu bakteriellen Infektionen für Kohorte 2 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	227
Tabelle 4-107: Ergebnisse zu viralen Infektionen des gesamten Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	228
Tabelle 4-108: Ergebnisse zu viralen Infektionen in Kohorte 1 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	229
Tabelle 4-109: Ergebnisse zu viralen Infektionen in Kohorte 2 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	230
Tabelle 4-110: Ergebnisse zu opportunistischen Infektionen des gesamten Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	230
Tabelle 4-111: Ergebnisse zu opportunistischen Infektionen in Kohorte 1 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	231
Tabelle 4-112: Ergebnisse zu opportunistischen Infektionen in Kohorte 2 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	231
Tabelle 4-113: Ergebnisse zu „anderen“ Infektionen des gesamten Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	232
Tabelle 4-114: Ergebnisse zu „anderen“ Infektionen in Kohorte 1 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	233
Tabelle 4-115: Ergebnisse zu „anderen“ Infektionen in Kohorte 2 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	234
Tabelle 4-116: Ergebnisse für die Untersuchung auf Antikörper gegen FMC63 – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	235
Tabelle 4-117: Ergebnisse für die Untersuchung auf Antikörper gegen bovines Serumalbumin – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	236
Tabelle 4-118: Ergebnisse zu kardialen Arrhythmien des gesamten Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	237

Tabelle 4-119: Ergebnisse zu kardialen Arrhythmien in Kohorte 1 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)	238
Tabelle 4-120: Ergebnisse zu kardialen Arrhythmien in Kohorte 2 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)	239
Tabelle 4-121: Ergebnisse zu Herzinsuffizienz des gesamten Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)	239
Tabelle 4-122: Ergebnisse zu Herzinsuffizienz für Kohorte 1 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)	240
Tabelle 4-123: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen	241
Tabelle 4-124: Übersicht über die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)	242
Tabelle 4-125: Übersicht über die Todesfälle der mit Axi-Cel behandelten Patienten – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)	243
Tabelle 4-126: Subgruppen für die Endpunkte der Studie ZUMA-1	244
Tabelle 4-127: Subgruppen aus SCHOLAR-1	246
Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse „Alter < 65 Jahre“ – weitere Untersuchungen (ZUMA-1; Safety-Analyse-Set)	252
Tabelle 4-129: Subgruppenanalyse „Alter ≥ 65 Jahre“ – weitere Untersuchungen (ZUMA-1; Safety-Analyse-Set)	253
Tabelle 4-130: Subgruppenanalyse „ECOG-PS = 0“ – weitere Untersuchungen (ZUMA-1; Safety-Analyse-Set)	255
Tabelle 4-131: Subgruppenanalyse „ECOG-PS = 1“ – weitere Untersuchungen (ZUMA-1; Safety-Analyse-Set)	256
Tabelle 4-132: Subgruppenanalyse „Geschlecht (männlich)“ – weitere Untersuchungen (ZUMA-1; Safety-Analyse-Set)	257
Tabelle 4-133: Subgruppenanalyse „Geschlecht (weiblich)“ – weitere Untersuchungen (ZUMA-1; Safety-Analyse-Set)	258
Tabelle 4-134: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)	260
Tabelle 4-135: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für „Objektive Ansprechrate – Ansprechrate auf nachfolgende Therapie“ – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)	272
Tabelle 4-136: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für „Objektive Ansprechrate – Vollständiges Ansprechen auf nachfolgende Therapie“ – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)	277
Tabelle 4-137: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ZUMA-1	283
Tabelle 4-138: Zusammenfassung der Ergebnisse der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 (ohne primär refraktäre Patienten)	288
Tabelle 4-139: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ZUMA-1, dem historischen Vergleich ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1 sowie dem historischen Vergleich ZUMA-1 vs.	

SLR für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Progressionsfreies Überleben“, „Objektive Ansprechrate“ und „Vollständiges Ansprechen“	292
Tabelle 4-140: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	297
Tabelle 4-141: Liste der eingeschlossenen Studien	300
Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	364
Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZUMA-1	367
Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die gepoolte Analyse SCHOLAR-1	376
Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Armand <i>et al.</i> , 2008	383
Tabelle 4-146: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Aurer <i>et al.</i> , 2007.....	387
Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Avivi <i>et al.</i> , 2014.....	390
Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bacher <i>et al.</i> , 2012.....	395
Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Eyre <i>et al.</i> , 2016.....	398
Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Fenske <i>et al.</i> , 2016.....	403
Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ghobadi <i>et al.</i> , 2015	409
Tabelle 4-152: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Heinzelmann <i>et al.</i> , 2018.....	412
Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Lazarus <i>et al.</i> , 2010	416
Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Olivieri <i>et al.</i> , 2005.....	422
Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Pan <i>et al.</i> , 2002	427
Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Pettengell <i>et al.</i> , 2012 ...	431
Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rigacci <i>et al.</i> , 2012.....	438
Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie van Kampen <i>et al.</i> , 2011	442
Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Wilder <i>et al.</i> , 2001	447
Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	452
Tabelle 4-161: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach SOC, PT und Schweregrad für das gesamte Safety-Analyse-Set – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)	455
Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach SOC, PT und Schweregrad für Kohorte 1 – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)	475
Tabelle 4-163: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach SOC, PT und Schweregrad für Kohorte 2 – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)	493
Tabelle 4-164: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“, die bei ≥ 10 % der Patienten des gesamten Safety-Analyse-Sets aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)	505

Tabelle 4-165: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“, die bei ≥ 10 % der Patienten in Kohorte 1 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	509
Tabelle 4-166: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“, die bei ≥ 10 % der Patienten in Kohorte 2 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	513
Tabelle 4-167: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ vom Grad 3 oder höher, die bei ≥ 10 % der Patienten des gesamten Safety-Analyse-Sets aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)	518
Tabelle 4-168: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ vom Grad 3 oder höher, die bei ≥ 10 % der Patienten in Kohorte 1 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	519
Tabelle 4-169: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ vom Grad 3 oder höher, die bei ≥ 10 % der Patienten in Kohorte 2 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	520
Tabelle 4-170: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit der Leukapherese, die bei ≥ 2 Patienten des gesamten Safety-Analyse-Sets aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	521
Tabelle 4-171: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit der Leukapherese, die bei ≥ 2 Patienten in Kohorte 1 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	522
Tabelle 4-172: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit der Leukapherese, die bei ≥ 2 Patienten in Kohorte 2 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	522
Tabelle 4-173: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ am Tag der oder am Tag nach der Leukapherese, die bei ≥ 2 Patienten des gesamten Safety-Analyse-Sets aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)	523
Tabelle 4-174: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ am Tag der oder am Tag nach der Leukapherese, die bei ≥ 2 Patienten in Kohorte 1 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (volles Analyse-Set)	524
Tabelle 4-175: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ am Tag der oder am Tag nach der Leukapherese, die bei ≥ 2 Patienten in Kohorte 2 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (volles Analyse-Set)	525
Tabelle 4-176: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie, die bei ≥ 10 % der Patienten des gesamten Safety-Analyse-Sets aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	525
Tabelle 4-177: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie, die bei ≥ 10 % der Patienten in Kohorte 1 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)	527
Tabelle 4-178: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie, die bei ≥ 10 % der Patienten in Kohorte 2 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)	528

Tabelle 4-179: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit Axi-Cel vom Grad 3 oder höher, die bei ≥ 10 % der Patienten des gesamten Safety-Analyse-Sets aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set) 529

Tabelle 4-180: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit Axi-Cel vom Grad 3 oder höher, die bei ≥ 10 % der Patienten in Kohorte 1 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)..... 530

Tabelle 4-181: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit Axi-Cel vom Grad 3 oder höher, die bei ≥ 10 % der Patienten in Kohorte 2 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)..... 531

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	79
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Vergleichstherapien ...	91
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – Suche nach weiteren Untersuchungen mit den Vergleichstherapien	92
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der Recherche im Studienregister PharmNet.Bund – Suche nach weiteren Untersuchungen mit den Vergleichstherapien	93
Abbildung 4-6: Studiendesign ZUMA-1	123
Abbildung 4-7: Studienverlauf ZUMA-1	124
Abbildung 4-8: OS für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets	135
Abbildung 4-9: OS für Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets	135
Abbildung 4-10: OS für Kohorte 2 des mITT-Analyse-Sets	136
Abbildung 4-11: OS bei Patienten mit CR oder PR oder ohne OR für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets	139
Abbildung 4-12: OS bei Patienten mit CR oder PR oder ohne OR für Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets	139
Abbildung 4-13: OS bei Patienten mit CR oder PR oder ohne OR für Kohorte 2 des mITT-Analyse-Sets	140
Abbildung 4-14: OS für die gepoolte Analyse des vollständigen Analyse-Sets	141
Abbildung 4-15: OS für Kohorte 1 des vollständigen Analyse-Sets	141
Abbildung 4-16: OS für Kohorte 2 des vollständigen Analyse-Sets	142
Abbildung 4-17: OS nach Beginn der Salvage-Therapie (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)	143
Abbildung 4-18: Meta-Analyse der neun eingeschlossenen Studien zu „Gesamtüberleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – alloSCT – 95 %-KI	155
Abbildung 4-19: Meta-Analyse der neun eingeschlossenen Studien zu „Gesamtüberleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – alloSCT – 99 %-KI	155
Abbildung 4-20: Vergleich der Meta-Analyse der neun eingeschlossenen Studien mit ZUMA-1 zu „Gesamtüberleben“ – alloSCT	156
Abbildung 4-21: PFS für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets	159
Abbildung 4-22: PFS für Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets	159
Abbildung 4-23: PFS für Kohorte 2 des mITT-Analyse-Sets	160
Abbildung 4-24: PFS für die gepoolte Analyse des vollständigen Analyse-Sets	161

Abbildung 4-25: PFS für Kohorte 1 des vollständigen Analyse-Sets	162
Abbildung 4-26: PFS für Kohorte 2 des vollständigen Analyse-Sets	162
Abbildung 4-24: PFS für die gepoolte Analyse der zentralen Beurteilung des vollständigen Analyse-Sets	164
Abbildung 4-25: PFS basierend auf der zentralen Beurteilung für Kohorte 1 des vollständigen Analyse-Sets	164
Abbildung 4-26: PFS basierend auf der zentralen Beurteilung für Kohorte 2 des vollständigen Analyse-Sets	165
Abbildung 4-27: PFS für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets für Patienten mit CR, PR oder ohne OR	168
Abbildung 4-28: PFS für Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets für Patienten mit CR, PR oder ohne OR	168
Abbildung 4-29: PFS für Kohorte 2 des mITT-Analyse-Sets für Patienten mit CR, PR oder ohne OR	169
Abbildung 4-30: Meta-Analyse der acht eingeschlossenen Studien zu „Progressionsfreies Überleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – alloSCT – 95 %-KI... 173	
Abbildung 4-31: Meta-Analyse der acht eingeschlossenen Studien zu „Progressionsfreies Überleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – alloSCT – 99 %-KI... 173	
Abbildung 4-32: Vergleich der Meta-Analyse der acht eingeschlossenen Studien zu „Progressionsfreies Überleben“ mit ZUMA-1 – alloSCT..... 174	
Abbildung 4-33: Meta-Analyse der sechs eingeschlossenen Studien zu „Objektive Ansprechrate“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel – 95 %-KI..... 187	
Abbildung 4-34: Meta-Analyse der sechs eingeschlossenen Studien zu „Objektive Ansprechrate“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel – 99 %-KI..... 187	
Abbildung 4-35: Vergleich der Meta-Analyse der sechs eingeschlossenen Studien zu „Objektive Ansprechrate“ mit ZUMA-1 – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel..... 188	
Abbildung 4-36: Meta-Analyse der fünf eingeschlossenen Studien zu „Vollständiges Ansprechen“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel – 95 %-KI..... 190	
Abbildung 4-37: Meta-Analyse der fünf eingeschlossenen Studien zu „Vollständiges Ansprechen“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel – 99 %-KI..... 190	
Abbildung 4-38: Vergleich der Meta-Analyse der fünf eingeschlossenen Studien zu „Vollständiges Ansprechen“ mit ZUMA-1 – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel..... 191	
Abbildung 4-39: DOR basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets..... 195	
Abbildung 4-40: DOR bei Patienten mit CR oder PR für die gepoolte Analyse des mITT- Analyse-Sets..... 198	

Abbildung 4-41: DOR bei Patienten mit CR vs. Patienten mit PR für Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets	198
Abbildung 4-42: DOR bei Patienten mit CR vs. Patienten mit PR für Kohorte 2 des mITT-Analyse-Sets	199
Abbildung 4-43: DOR für die gepoolte Analyse des vollständigen Analyse-Sets	200
Abbildung 4-44: DOR für Kohorte 1 des vollständigen Analyse-Sets	201
Abbildung 4-45: DOR für Kohorte 2 des vollständigen Analyse-Sets	201
Abbildung 4-43: DOR basierend auf der zentralen Beurteilung für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets.....	203
Abbildung 4-43: DOR basierend auf der zentralen Beurteilung für Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets.....	203
Abbildung 4-43: DOR basierend auf der zentralen Beurteilung für Kohorte 2 des mITT-Analyse-Sets.....	204
Abbildung 4-43: DOR ohne die Ergebnisse für Patienten nach erfolgter alloSCT für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets	205
Abbildung 4-43: DOR ohne die Ergebnisse für Patienten nach erfolgter alloSCT für Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets.....	206
Abbildung 4-43: DOR ohne die Ergebnisse für Patienten nach erfolgter alloSCT für Kohorte 2 des mITT-Analyse-Sets.....	206
Abbildung 4-46: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „ORR“ Teil 1 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1).....	247
Abbildung 4-47: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „ORR“ Teil 2 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1).....	248
Abbildung 4-48: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „ORR“ Teil 3 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1).....	248
Abbildung 4-49: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „DOR“ Teil 1 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1).....	249
Abbildung 4-50: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „DOR“ Teil 2 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1).....	249
Abbildung 4-51: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „DOR“ Teil 3 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1).....	250
Abbildung 4-52: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „Progressionsfreies Überleben“ Teil 1 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1).....	251
Abbildung 4-53: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „Progressionsfreies Überleben“ Teil 2 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1).....	251
Abbildung 4-54: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „Progressionsfreies Überleben“ Teil 3 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1).....	252
Abbildung 4-55: Flow-Chart der Patienten in der Studie ZUMA-1	375
Abbildung 4-56: Flow-Chart der Patienten in der Studie SCHOLAR-1	382

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation (engl. Allogeneic Stem Cell Transplantation)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (engl. Autologous Stem Cell Transplantation)
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CIBMTR	Zentrum für internationale Blut- und Knochenmarktransplantationsforschung (engl. Center for International Blood and Marrow Transplantation Research)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (engl. Committee for Orphan Medicinal Products)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CORAL	Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma
CR	Vollständiges Ansprechen (engl. Complete Response)
CRR	Vollständige Ansprechrate (engl. Complete Response Rate)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. Cytokine Release Syndrome)
CRu	Unbestätigtes vollständiges Ansprechen (engl. unconfirmed Complete Response)
CTG	Cancer Trials Group
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DOR	Dauer des Ansprechens (engl. Duration of Response)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)
EPOCH	Etoposid, Doxorubicin, Vincristin, Cyclophosphamid und Prednison
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (engl. Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)
GVHD	Graft-versus-host-disease
IMVP	Ifosfamid, Methotrexat und Etoposid
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LCI	Konfidenzintervalluntergrenze (engl. Lower Confidence Interval)
LYSARC	French Lymphoma Academic Research Organization
MAC	Myeloablative Konditionierung (engl. Myeloablative Conditioning)
MC/IA	Mayo Clinic and University of Iowa
MDACC	MD Anderson Cancer Center
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modified Intention to Treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
NMAC	Nicht-myeloablative Konditionierung (engl. Non-Myeloablative Conditioning)
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCIC	National Cancer Institute of Canada
ND	Nicht erhoben (engl. not done)
NE	Nicht auswertbar (engl. not evaluable)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
ORR	Objektive Ansprechrate (engl. Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (engl. Overall Survival)
PD	Progrediente Erkrankung (engl. Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl. Progression-Free Survival)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)
PR	Partielles Ansprechen (engl. Partial Response)

Abkürzung	Bedeutung
R-ASHAP	Rituximab, Doxorubicin, Cisplatin, hochdosiertes Cytarabin und Methylprednisolon
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin (Oncovin [®]) und Predniso(lo)n
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin und Cisplatin
R-ESHAP	Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin
R-GDP	Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin
R-GemOx	Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial)
RIC	Konditionierungstherapie von verminderter Intensität (engl. Reduced Intensity Conditioning)
RR	Relatives Risiko
SD	Stabile Erkrankung (engl. Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SOC	Systemorganklasse (engl. System Organ Class)
SPD	Summe der Produkte der Durchmesser (engl. Sum of Products of Diameters)
SPORE	Specialized Program of Research Excellence
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFL	Transformiertes follikuläres Lymphom
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UCI	Konfidenzintervallobergrenze (engl. Upper Confidence Interval)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)

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

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

Axi-Cel wurde für die Indikationen DLBCL am 16.12.2014 und PMBCL am 09.10.2015 als „Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden“ („Orphan Drug“) durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) ausgewiesen [1; 2]. Die Aufrechterhaltung dieses Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) am 23.08.2018 bestätigt [3].

Gemäß § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V und § 12 5. Kap. Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Axi-Cel durch die Zulassung und Einstufung als „Orphan Drug“ als belegt. Maßgeblich hierfür sind gemäß § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudien [4].

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axi-Cel zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien darzustellen.

Datenquellen

Die für dieses Dossier vorgelegte Evidenz umfasst die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie ZUMA-1 sowie der einarmigen zulassungsrelevanten Analyse SCHOLAR-1 und weiterer publizierter Studien im Rahmen eines historischen Vergleiches. SCHOLAR-1 wurde durchgeführt und als zulassungsrelevant eingestuft, um die Ergebnisse von ZUMA-1 mittels eines historischen Vergleichs auf einer soliden Datenbasis zu interpretieren. Zusätzlich wurde ein historischer Vergleich auf Basis einer systematischen Literaturrecherche durchgeführt, um eine möglichst vollständige Evidenzbasis zu bieten. Als Datenquellen dienen die entsprechenden Studienberichte bzw. technischen Reports sowie die Publikationen der Studien für den historischen Vergleich.

Da es sich bei der bereits erwähnten Studie ZUMA-1 um eine nicht direkt vergleichende Studie handelt, muss auf indirekte Vergleiche ausgewichen werden. Adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator können nicht durchgeführt werden, da derzeit ausschließlich eine einarmige Studie für das zu bewertende Arzneimittel vorliegt. Daher werden im vorliegenden Nutzendossier mehrere nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (historische Vergleiche) durchgeführt. Hierzu wurde eine umfassende systematische Literaturrecherche (SLR) durchgeführt, um publizierte Evidenz zu alternativen Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu identifizieren. Es wurde nach Publikationen zu Studien von bisher in Deutschland für das Anwendungsgebiet zugelassenen

Arzneimitteln sowie zu Studien hinsichtlich der Anwendung von Stammzelltransplantation in der relevanten Patientenpopulation gesucht. Ergänzend wurden ebenfalls Publikationen zu Studien mit Therapie-Regimen gesucht, die von der deutschen oder der europäischen Leitlinie empfohlen werden. Insgesamt konnten 30 publizierte Studien identifiziert werden, die Daten von Patienten mit DLBCL oder PMBCL enthalten, welche nach zwei oder mehr systemischen Therapien mit allogener Stammzelltransplantation oder bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln behandelt wurden. Für einen historischen Vergleich konnten jedoch nur 15 Studien verwendet werden, da die weiteren Studien lediglich Daten nach zwei oder mehr Jahren Beobachtungsdauer angeben und für ZUMA-1 bisher nur ein Datenschnitt nach 18 Monaten vorliegt. Ergänzt wurde die bibliografische Recherche durch eine Handsuche in den Referenzlisten der im Volltext gesichteten Publikationen, bei der zwei der oben genannten 30 Studien identifiziert wurden, sowie eine Suche nach veröffentlichten Daten zu der oben genannten Fragestellung in Studienregistern, bei der jedoch keine weitere Studien identifiziert werden konnten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die berücksichtigten Studien basieren auf der Zulassung von Axi-Cel sowie den in diesem Dossier ausgewählten patientenrelevanten Endpunkten und sind in Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 aufgeführt. Dabei wird aufgrund der unterschiedlichen Anforderungen an das Studiendesign zwischen Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien und für Studien für den historischen Vergleich unterschieden.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der VerFO des G-BA beschrieben [4; 5]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch extrahiert und bewertet.

Hinsichtlich der Nutzenbewertung wurden eine prospektive, nicht randomisierte, offene einarmige Studie (ZUMA-1) sowie eine auf Patientenebene gepoolte Analyse (SCHOLAR-1) als relevant eingestuft. Zusätzlich werden 15 Studien, welche mittels einer systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden, für einen historischen Vergleich herangezogen und die Ergebnisse denen von ZUMA-1 gegenübergestellt. Die Studien werden in Anhang 4-E basierend auf den Standards TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; für prospektive nicht-randomisierte Studien) bzw. STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; für retrospektive Studien) näher beschrieben.

Aufgrund des offenen einarmigen Studiendesigns der zulassungsbegründenden Studie ZUMA-1 zu Axi-Cel bzw. des offenen, einarmigen retrospektiven Studiendesigns der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 sowie der fehlenden Randomisierung wird entsprechend der Dossievorlage auf eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte verzichtet. Da

für die historischen Vergleiche jeweils nur die Daten derjenigen Behandlungsarme herangezogen werden konnten, welche entweder eine zugelassene und/oder eine leitlinienempfohlene Therapie enthielten, ist die Bewertung von Verzerrungsaspekten und des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht zielführend.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des methodischen Ansatzes auf Studienebene als „hoch“ eingestuft. Gleiches gilt für die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

ZUMA-1

ZUMA-1 ist eine offene, multizentrische einarmige Phase-2-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL sowie einem transformierten folliculären Lymphom (TFL) untersucht. Die meisten Patienten (98 %) hatten vor dem Einschluss in die Studie bereits zwei oder mehr systemische Therapien erhalten.

In die Studie ZUMA-1 wurden insgesamt 111 Patienten eingeschlossen. Diese Patienten wurden alle einer Leukapherese unterzogen und insgesamt erhielten 101 Patienten Axi-Cel. Diese 101 Patienten wurden für die Auswertung der Studienendpunkte als modified Intention to Treat (mITT)-Analyse-Set herangezogen.

Die Patienten wurden prospektiv in zwei Kohorten gemäß ihrer Grunderkrankung eingeteilt. Kohorte 1 schloss ausschließlich Patienten mit DLBCL ein. In die Kohorte 2 wurden Patienten mit PMBCL oder TFL inkludiert. Neben der Einzelauswertung der Kohorten wurde auch eine gepoolte Analyse des gesamten mITT-Analyse-Sets durchgeführt.

Bezüglich der Entität TFL ist zu sagen, dass es sich bei der Transformation von einem folliculären Lymphom (FL) zu TFL um einen Prozess handelt, bei dem das FL die morphologischen und klinischen Eigenschaften eines DLBCL annimmt. Nach der Transformation ist die klinische und histologische Präsentation von TFL und DLBCL identisch [6]. Sowohl TFL als auch PMBCL werden gemäß der deutschen sowie internationalen Leitlinien wie DLBCL diagnostiziert und behandelt [7; 8]. Es sind zusätzliche Untersuchungen oder Kenntnisse über die Krankengeschichte notwendig, um zwischen den Patientenpopulationen zu differenzieren. Die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) der großzelligen B-Zell-Lymphome aus dem Jahr 2016 führt TFL nicht als eigenständige Entität auf [9]. TFL wurde in der zugelassenen Indikation von Axi-Cel nicht ausdrücklich erwähnt, da das DLBCL insgesamt eine heterogene Gruppe darstellt [10]. In der Studie ZUMA-1 wurden jedoch DLBCL und PMBCL/TFL getrennt untersucht.

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ZUMA-1 folgt in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ZUMA-1 (Datenschnitt nach 18 Monaten)

Parameter	Kohorte 1 (N = 77)	Kohorte 2 (N = 24)	Gesamt (N = 101)
Mortalität			
Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)			
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	39 (51)	18 (75)	57 (56)
KM-Median OS [95 %-KI], Monate	15,4 [10,4; NE]	NE [NE; NE]	NE [12,8; NE]
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 12	55,8 [44,1; 66,1]	75,0 [52,6; 87,9]	60,4 [50,2; 69,2]
Monat 15	52,4 [40,4; 63,0]	75,0 [52,6; 87,9]	57,5 [46,9; 66,7]
Monat 18	45,5 [31,9; 58,2]	75,0 [52,6; 87,9]	52,2 [40,2; 62,9]
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)			
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	29 (38)	14 (58)	43 (43)
KM-Median PFS [95 %-KI], Monate	5,1 [3,0; 9,1]	NE [3,7; NE]	5,9 [3,3; NE]
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 12	37,0 [26,3; 47,7]	66,7 [44,3; 81,7]	44,1 [34,3; 53,5]
Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR)			
Patienten mit OR (CR + PR), n (%) [95 %-KI, Clopper-Pearson-Methode]	64 (83) [73; 91]	20 (83) [63; 95]	84 (83) [74; 90]
95 %-KI (Wilson-Methode)	73; 90	64; 93	75; 89
95 %-KI (Agresti-Coull-Methode)	73; 90	64; 94	75; 89
95 %-KI (modifizierte Jeffrey-Methode)	74; 90	65; 94	75; 89
p-Wert des Exakttests für ORR ≤ 20 %	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)			
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	29 (45)	14 (70)	43 (51)
KM-Median DOR [95 %-KI], Monate	5,0 [2,1; NE]	NE [11,1; NE]	11,1 [3,9; NE]
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 12	43,6 [31,1; 55,4]	67,7 [41,3; 84,2]	48,7 [37,2; 59,4]
Mediane Dauer des Follow-ups (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95 %-KI]	11,1 [10,8; 12,1]	11,3 [11,1; 14,2]	11,3 [11,0; 12,1]
Bestes Ansprechen (Best Response, BR)			
Patienten mit CR, n (%)	41 (53)	18 (75)	59 (58)
Patienten mit PR, n (%)	23 (30)	2 (8)	25 (25)
Patienten mit SD, n (%)	8 (10)	2 (8)	10 (10)

Parameter	Kohorte 1 (N = 77)	Kohorte 2 (N = 24)	Gesamt (N = 101)
Patienten mit PD, n (%)	4 (5)	1 (4)	5 (5)
„Nicht erhoben“, n (%)	1 (1)	1 (4)	2 (2)
Sicherheit			
<i>Unerwünschte Ereignisse (UEs), n (%)</i>			
UEs	77 (100)	24 (100)	101 (100)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	75 (97)	23 (96)	98 (97)
UEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie	75 (97)	22 (92)	97 (96)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	69 (90)	19 (79)	88 (87)
UEs im Zusammenhang mit Axi-Cel	77 (100)	23 (96)	100 (99)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	49 (64)	15 (63)	64 (63)
CRS-Ereignisse	73 (95)	21 (88)	94 (93)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	11 (14)	1 (4)	12 (12)
Neurologische Ereignisse	50 (65)	15 (63)	65 (64)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	20 (26)	9 (38)	29 (29)
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), n (%)</i>			
SUEs	41 (53)	13 (54)	54 (53)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	33 (43)	12 (50)	45 (45)
SUEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie	11 (14)	0 (0)	11 (11)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	9 (12)	0 (0)	9 (9)
SUEs im Zusammenhang mit Axi-Cel	27 (35)	9 (38)	36 (36)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	24 (31)	8 (33)	32 (32)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	19 (25)	7 (29)	26 (26)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	17 (22)	6 (25)	23 (23)
Todesfälle	38 (49)	6 (25)	44 (44)
Primäre Todesursache – UE	1 (1)	2 (8)	3 (3)
Primäre Todesursache – Progrediente Erkrankung	35 (45)	2 (8)	37 (37)
Primäre Todesursache – Andere*	2 (3)	2 (8)	4 (4)
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.			
* Die Patienten, die unter „Andere“ kodiert sind, starben nach einer Krankheitsprogression und anschließender Antikrebs-Therapie.			
N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); ORR = Objective Response Rate (objektive			

Parameter	Kohorte 1 (N = 77)	Kohorte 2 (N = 24)	Gesamt (N = 101)
Ansprechrate); OR = Objective Response (objektives Ansprechen); CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); PR = Partial Response (partielleres Ansprechen); DOR = Duration of Response (Dauer des Ansprechens); BR = Best Response (bestes Ansprechen); SD = Stable Disease (stabile Erkrankung); PD = Progressive Disease (progrediente Erkrankung); (S)UE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group			

Mortalität

Die Mortalität wurde basierend auf dem Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ausgewertet. Das OS ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von Axi-Cel und dem Tod jeglicher Ursache. Für die Studie ZUMA-1 betragen die Kaplan-Meier (KM)-Schätzer für das OS zu Monat 12, 15 bzw. 18 60,4 %, 57,5 % bzw. 52,2 % für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets. Für Kohorte 1 alleine betragen die entsprechenden Werte 55,8 %, 52,4 % bzw. 45,5 %. In Kohorte 2 zeigten sich KM-Schätzer für das OS von 75,0 %, 75,0 % bzw. 75,0 %. Die mediane Dauer des OS wurde für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets bisher nicht erreicht. Für Kohorte 1 lag die mediane Dauer bei 15,4 Monaten (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [10,4; NE]). Die derzeit zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben zeigen, dass nach 18 Monaten insgesamt über 50 % der Patienten des mITT-Analyse-Sets am Leben sind. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben liegen noch nicht vor.

Morbidität

Zur Bewertung der Morbidität wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte herangezogen: progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS), objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) sowie bestes Ansprechen (Best Response, BR).

Progressionsfreies Überleben

Das PFS war definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von Axi-Cel und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Krankheitsprogression wurde basierend auf den International Working Group (IWG) 2007 Kriterien beurteilt [11]. In dieser stark vorbehandelten ansonsten ausgeweglosen Situation der Patienten darf das PFS als patientenrelevant gelten (vgl. „Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ des IQWiGs [12]).

Die Schätzungen für den Anteil der Patienten mit einem PFS zu Monat 12 betrug 44,1 % in der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets. Für Kohorte 1 lag dieser Wert bei 37,0 % und für Kohorte 2 bei 66,7 %. Die mediane Dauer des PFS betrug für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets 5,9 Monate. Die mediane Dauer des PFS betrug für Kohorte 1 5,1 Monate. Für Kohorte 2 wurde die mediane Dauer des PFS noch nicht erreicht.

Objektive Ansprechrate

Die ORR basierte auf der Beurteilung durch den Prüfarzt gemäß der IWG 2007 Kriterien im mITT-Analyse-Set [11]. Die ORR erfasst den Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (Complete Response, CR) oder partiellem Ansprechen (Partial Response, PR). Alle Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum die Kriterien für ein objektives Ansprechen nicht erfüllten, wurden als Non-Responder eingestuft. In der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets betrug die ORR nach 18 Monaten 83 % (84/101 Patienten). Auch für die Einzelauswertungen der Kohorten 1 und 2 betrug die ORR jeweils 83 %. Somit war das Ansprechen über die Kohorten hinweg konsistent und unabhängig von der Art der Auswertung. Vier von fünf Patienten zeigten ein Ansprechen auf die Behandlung mit Axi-Cel.

Dauer des Ansprechens

Die DOR ist definiert als die Zeit vom ersten objektiven Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod aufgrund von Krankheitsrezidiv oder Arzneimittel-assoziiertes Toxizität. Die mediane DOR für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets betrug 11,1 Monate (95 %-KI: [3,9; NE]) mit einer medianen Follow-up-Dauer von 11,3 Monaten (95 %-KI: [11,0; 12,1]). In Kohorte 1 zeigte sich eine mediane DOR von 5,0 Monaten (95 %-KI: [2,1; NE]) mit einer medianen Follow-up-Dauer von 11,1 Monaten (95 %-KI: [10,8; 12,1]). Für Kohorte 2 war die mediane DOR noch nicht erreicht (95 %-KI: [11,1; NE]). Die mediane Follow-up-Dauer betrug 11,3 Monaten (95 %-KI: [11,1; 14,2]). Der KM-Schätzer des Anteils der Patienten mit einem Ansprechen zu Monat 12 lag bei 48,7 % für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets. Es zeigt sich somit erwartungsgemäß ein ähnliches Bild für die DOR wie bereits für das OS.

Bestes Ansprechen

Das beste Ansprechen basierte für jeden Patienten auf der Beurteilung des Ansprechens – CR, PR, stabile Erkrankung (Stable Disease, SD), progrediente Erkrankung (Progressive Disease, PD), nicht auswertbar (not evaluable, NE), nicht erhoben (not done, ND) – zu jedem Zeitpunkt, vorgenommen entweder durch den Prüfarzt oder ein Mitglied des unabhängigen radiologischen Reviewkomitees unter Verwendung der IWG 2007 Kriterien [11]. In der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets der inferenzstatistischen Analyse betrug der Anteil der Patienten mit CR 58 % (59/101 Patienten) und mit PR 25 % (25/101 Patienten). Für Kohorte 1 lag der Anteil an Patienten mit CR bei 53 % (41/77 Patienten) und derjenige für Patienten mit PR bei 30 % (23/77 Patienten). In Kohorte 2 zeigten sich entsprechende Anteile für CR bzw. PR von 75 % (18/24 Patienten) bzw. 8 % (2/24 Patienten). Für 2 Patienten (2 %) wurde als bestes Ansprechen „nicht erhoben“ ermittelt, da diese Patienten bereits vor der ersten Krankheitsbeurteilung verstorben sind. Für alle Datenerhebungen lässt sich festhalten, dass der Anteil an Patienten mit einer CR höher ist als derjenige an Patienten mit einer PR.

Sicherheit

Innerhalb eines Zeitraums von bis zu 18 Monaten nach Erhalt der Infusion von Axi-Cel erlebten alle Patienten (100 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE). Insgesamt zeigten 75 Patienten (von 77 Patienten, 97 %) in Kohorte 1, 23 Patienten (von 24 Patienten, 96 %) in Kohorte 2 bzw. 98 Patienten (von 101 Patienten, 97 %) im gesamten mITT-Analyse-Set UEs vom Grad 3 oder höher. Die Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) war vergleichbar zwischen Kohorte 1 (53 %), Kohorte 2 (54 %) und dem gesamten mITT-Analyse-Set (53 %). Im Zusammenhang mit Axi-Cel stehende UEs vom Grad 3 oder höher wurden bei 49 Patienten (64 %) in Kohorte 1, bei 15 Patienten (63 %) bzw. bei 64 Patienten (63 %) des gesamten mITT-Analyse-Sets beobachtet. Für SUEs im Zusammenhang mit der Behandlung mit Axi-Cel vom Grad 3 oder höher ergaben sich folgende Werte: Entsprechende Ereignisse traten in Kohorte 1 bei 24 Patienten (31 %), in Kohorte 2 bei 8 Patienten (33 %) und in Bezug auf das gesamte mITT-Analyse-Set bei 32 Patienten (32 %) auf. Diese Daten zeigen insgesamt, dass das Sicherheitsprofil für Patienten der beiden Kohorten vergleichbar ist. Bezüglich der identifizierten sowie potenziellen Risiken zeigten sich die im Rahmen einer Anti-CD19-Immuntherapie zu erwartenden Ergebnisse.

Insgesamt verstarben in der Studie ZUMA-1 44 Patienten, die mit Axi-Cel behandelt wurden, die überwiegende Mehrheit davon (41 Patienten) aufgrund einer Krankheitsprogression oder aufgrund einer Krankheitsprogression und anschließender Antikrebs-Therapie.

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

SCHOLAR-1

Bei SCHOLAR-1 handelt es sich um eine retrospektive, auf Patientenebene gepoolte Analyse zur Untersuchung der Ansprechraten und des OS bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL). Spezifisch wurden hierbei Patienten mit den Entitäten DLBCL, PMBCL sowie TFL betrachtet. Die Patienten wurden gemäß der zur Zeit der Erhebung bestmöglichen Therapie behandelt. Die retrospektive Analyse umfasste Patientendaten aus vier verschiedenen Studien bzw. Institutionen. Bei den Daten des MD Anderson Cancer Centers (MDACC) und des Specialized Program of Research Excellence (SPORE) der Mayo Clinic and University of Iowa (MC/IA) handelt es sich um Registerdaten. Zusätzlich wurden zwei klinische Studien eingeschlossen: die randomisierte Phase-3-Studie LY.12 der National Cancer Institute of Canada (NCIC) Cancer Trials Group (CTG) sowie die Phase-3-Studie CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) der French Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC). Hierbei handelt es sich um die maximal zugängliche Datengrundlage, da weitere relevante Daten nicht zur Verfügung standen. SCHOLAR-1 wurde durchgeführt, um die Ergebnisse von ZUMA-1 mit den Resultaten der bisher verfügbaren Behandlungsoptionen zu vergleichen und wurde von der EMA als zulassungsrelevant eingestuft.

Die zugelassene Indikation von Axi-Cel umfasst abweichend von der ursprünglich beantragten Indikation keine primär refraktären Patienten. Da der Anteil dieser Patienten in SCHOLAR-1 bei ca. 30 % lag, wurde eine neue Auswertung unter Ausschluss der betreffenden Patienten durchgeführt. Diese Auswertung bildet die Datengrundlage für die hier dargestellten Daten zu SCHOLAR-1.

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten folgt in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 (ohne primär refraktäre Patienten)

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)					
<i>Überlebensstatus zum letzten Follow-up</i>					
n	122	84	53	165	424
Noch am Leben (zensiert), n (%)	27 (22,1)	12 (14,3)	4 (7,5)	19 (11,5)	62 (14,6)
Verstorben, n (%)	95 (77,9)	72 (85,7)	49 (92,5)	146 (88,5)	362 (85,4)
<i>Kaplan-Meier-Schätzer</i>					
Monat 6 [95 %-KI]	0,54 [0,45; 0,62]	0,50 [0,39; 0,60]	0,34 [0,22; 0,47]	0,54 [0,46; 0,62]	0,51 [0,46; 0,56]
Monat 12 [95 %-KI]	0,31 [0,23; 0,40]	0,31 [0,21; 0,41]	0,15 [0,07; 0,25]	0,28 [0,21; 0,35]	0,28 [0,24; 0,32]
Monat 24 [95 %-KI]	0,24 [0,16; 0,32]	0,17 [0,10; 0,26]	0,06 [0,02; 0,15]	0,17 [0,12; 0,24]	0,18 [0,14; 0,22]
Median [95 %-KI] (Monate)	6,4 [5,2; 9,1]	5,9 [3,9; 8,5]	4,7 [4,0; 5,6]	6,6 [5,7; 7,8]	6,1 [5,4; 6,7]
Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR)					
<i>Ansprechrates auf nachfolgende Therapie¹</i>					
n	122	5	62	165	354
Responder, n (%)	48 (39,3)	1 (20)	16 (25,8)	33 (20)	98 (27,7)
95 %-KI	[30,6; 48,6]	[0,5; 71,6]	[15,5; 38,5]	[14,2; 26,9]	[23,1; 32,7]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					27,4 [18,1; 39,2]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
<i>CR auf nachfolgende Therapie¹</i>					
n	122	5	62	165	354
Responder, n (%)	25 (20,5)	1 (20)	4 (6,5)	11 (6,7)	41 (11,6)
95 %-KI	[13,7; 28,7]	[0,5; 71,6]	[1,8; 15,7]	[3,4; 11,6]	[8,4; 15,4]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					11,0 [5,2; 21,7]
<i>PR auf nachfolgende Therapie¹</i>					
n	122	5	62	165	354
Responder, n (%)	23 (18,9)	0 (0)	12 (19,4)	22 (13,3)	57 (16,1)
95 %-KI	[12,3; 26,9]	[0; 52,2]	[10,4; 31,4]	[8,5; 19,5]	[12,4; 20,4]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					16,2 [12,4; 20,8]
¹ Erste Therapie nach der qualifizierenden Feststellung der Therapierefraktärität oder Rezidiv nach Transplantation N = Anzahl der Patienten, welche die Kriterien des SCHOLAR-Evaluable-Sets erfüllen (ohne primär refraktäre Patienten); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; KI = Konfidenzintervall; ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrates); CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); PR = Partial Response (partielleres Ansprechen)					

Gesamtüberleben

Das mediane OS betrug 6,1 Monate mit 6-, 12- bzw. 24-Monats-Überlebensraten von 51 %, 28 % bzw. 18 %.

Objektive Ansprechrates

Die Bewertung des Ansprechens erfolgte durch den Prüfarzt gemäß der IWG 1999 Kriterien [13]. Insgesamt befanden sich im RR-Evaluable-Analyse-Set 354 Patienten (ohne primär refraktäre Patienten). Dieses Analyse-Set umfasste alle Patienten, welche die Kriterien bezüglich einer refraktären/rezidierten Erkrankung erfüllten, eine Salvage-Therapie für die refraktäre/rezidierte Erkrankung erhielten und für welche eine Krankheitsbeurteilung nach Erhalt dieser Salvage-Therapie vorlag. Von diesen sprachen 98 Patienten auf eine Therapie ihrer refraktären/rezidierten Erkrankung an. Der DerSimonian-Laird-Schätzer der Ansprechrates betrug 27,4 % (95 %-KI: [18,1; 39,2]).

Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1

Gesamtüberleben

Die standardisierten Ratios der 3-, 6-, 12- bzw. 18-Monats-Überlebensraten betragen 1,54 (95 %-KI: [1,41; 1,71]), 2,09 (95 %-KI: [1,77; 2,47]), 3,30 (95 %-KI: [2,55; 4,32]) bzw. 3,81 (95 %-KI: [2,81; 5,35]). Das Hazard Ratio des nach den präspezifizierten Kovariaten stratifizierten Cox-Modells lag bei 0,26 (95 %-KI: [0,19; 0,37]). Das Mortalitätsrisiko ist somit unter der Behandlung mit Axi-Cel gegenüber der Salvage-Therapie in SCHOLAR-1 um 74 % reduziert. Der zugehörige p-Wert war signifikant und lag bei $p < 0,0001$. Es zeigt sich ein dramatischer Unterschied und deutlicher Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens für die mit Axi-Cel behandelten Patienten im Vergleich zu der externen Kontrollgruppe. Für den historischen Vergleich der Studie ZUMA-1 und der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 konnte die standardisierte Differenz des medianen Gesamtüberlebens nicht bestimmt werden, da das mediane Gesamtüberleben in ZUMA-1 noch nicht erreicht war.

Objektive Ansprechrate

Bei dem historischen Vergleich der Studie ZUMA-1 und der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 zeigt sich ein Anstieg um das 3-Fache (ORR) bzw. um das 8-Fache (CR) hinsichtlich der Ansprechraten für Patienten in ZUMA-1. Die Odds Ratios für das ORR bzw. CR betragen 8,12 (95 %-KI: [4,77; 14,10]) bzw. 10,73 (95 %-KI: [6,26; 18,35]) mit einem signifikanten p-Wert von jeweils $p < 0,0001$. Die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen ist für die mit Axi-Cel behandelten Patienten somit um ein Vielfaches höher als für die externe Kontrollgruppe.

Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und systematischer Literaturrecherche

Eingeschlossene Studien aus der systematischen Literaturrecherche

In Tabelle 4-3 sind die Ergebnisse der aus der systematischen Literaturrecherche eingeschlossenen Studien zu den vier für den historischen Vergleich verwendeten Endpunkten „Gesamtüberleben“, „Progressionsfreies Überleben“, „Objektive Ansprechrate“ und „Vollständiges Ansprechen“ zusammenfassend dargestellt. Dabei wurde die „Objektive Ansprechrate“ sowie das „Vollständige Ansprechen“ bei Studien zur allogenen Stammzelltransplantation nicht berücksichtigt, da die Patienten in solchen Studien häufig bereits mit einem vollständigen Ansprechen aufgrund der Konditionierung in die Studie eingeschlossen werden und somit nur der Erhalt des Ansprechens gemessen wird. Die vorliegenden Daten wurden für den historischen Vergleich nur verwendet, wenn die berichtete (Teil-)Population zu mindestens 80 % dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht. Diese Festlegung wurde getroffen, da es gemäß den IQWiG-Methoden im Hinblick auf ein spezifisches Einschlusskriterium hinreichend ist, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Wurde mehr als eine Behandlungsstrategie untersucht, wurden nur Daten zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln und zu Stammzelltransplantationen berücksichtigt. Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns sowie verschiedener Methoden zur Berechnung wird auf

Angaben zur Statistik (z. B. Konfidenzintervalle) verzichtet. Ebenso wurde auf den Vergleich von Daten zur Sicherheit verzichtet, da die Daten zu UEs etc. in den eingeschlossenen Publikationen sehr heterogen berichtet werden. Zudem unterscheiden sich die Nebenwirkungen einer klassischen Chemotherapie auch qualitativ von denen einer Stammzelltransplantation oder der Behandlung mit Axi-Cel.

Von den insgesamt 15 für den historischen Vergleich verwendeten Studien [14-28] liefern sechs Studien Daten zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln [15; 18; 23-25; 28] und neun Studien Daten zur allogenen Stammzelltransplantation [14; 16; 17; 19-22; 26; 27]. Alle neun Studien zur allogenen Stammzelltransplantation sind retrospektive Analysen, wohingegen drei der sechs Studien zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln ein prospektives Design aufweisen.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien aus der SLR

Nr.	Studie	Gesamtüberleben nach 1 Jahr [%] [#]	Progressionsfreies Überleben nach 1 Jahr [%] [#]	Objektive Ansprechraten/N [%] ^{#, *}	Vollständiges Ansprechen n/N [%] ^{#, *}
Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel					
1	Aurer <i>et al.</i> , 2002	n. a.	n. a.	7/14 (50)	n. a.
2	Eyre <i>et al.</i> , 2016	15 %	5 %	19/80 (24)	8/80 (10)
3	Olivieri <i>et al.</i> , 2005	n. a.	n. a.	10/14 (71)	9/14 (64)
4	Pan <i>et al.</i> , 2002	n. a.	n. a.	7/13 (54)	3/13 (23)
5	Pettengell <i>et al.</i> , 2012	n. a.	n. a.	26/64 (41)	15/64 (23)
6	Wilder <i>et al.</i> , 2001	n. a.	n. a.	31/51 (61)	14/51 (27)
Allogene Stammzelltransplantation					
1	Armand <i>et al.</i> , 2008	69 %	48 %	n. z.	n. z.
2	Avivi <i>et al.</i> , 2014	54 %	45 %	n. z.	n. z.
3	Bacher <i>et al.</i> , 2012	42 %	33 %	n. z.	n. z.
4	Fenske <i>et al.</i> , 2016	54 %	44 %	n. z.	n. z.

Nr.	Studie	Gesamtüberleben nach 1 Jahr [%] [#]	Progressionsfreies Überleben nach 1 Jahr [%] [#]	Objektive Ansprechrates n/N [%] ^{#,*}	Vollständiges Ansprechen n/N [%] ^{#,*}
5	Ghobadi <i>et al.</i> , 2015	40 %	36 %	n. z.	n. z.
6	Heinzelmann <i>et al.</i> , 2018	49 %	n. a.	n. z.	n. z.
7	Lazarus <i>et al.</i> , 2010	33 %	29 %	n. z.	n. z.
8	Rigacci <i>et al.</i> , 2012	55 %	48 %	n. z.	n. z.
9	van Kampen <i>et al.</i> , 2011	65 %	52 %	n. z.	n. z.

[#] Es werden die Prozentangaben der jeweiligen Publikation dargestellt.
^{*} Es werden nur die für den historischen Vergleich verwendeten Patienten angegeben.
 SLR = systematische Literaturrecherche; n = Anzahl Patienten mit Ansprechen; N = Anzahl Patienten in der

Für den historischen Vergleich wurden Berechnungen basierend auf zwei voneinander getrennten Analyse-Sets durchgeführt. Da es sich bei Stammzelltransplantationen und Arzneimitteltherapien um zwei grundsätzlich verschiedene Therapiekonzepte handelt, wurde Axi-Cel zum einen gegen bisher in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel und zum anderen gegen allogene Stammzelltransplantationen (Allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) verglichen.

Die nachfolgend angegebenen Werte können von denen in den jeweiligen Publikationen oder dem Studienbericht von ZUMA-1 abweichen, da für den historischen Vergleich neue Berechnungen auf Basis der Anzahl von Ereignissen bezogen auf die Gesamtpopulation vorgenommen wurden.

Vergleich ZUMA-1 vs. Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel

Gesamtüberleben

Hinsichtlich des OS zeigt die Behandlung mit Axi-Cel bei Patienten nach zwei systemischen Therapien einen erheblichen Vorteil gegenüber den bisher zugelassenen Therapien. So betrug der Anteil überlebender Patienten nach einem Jahr in der Studie von Eyre *et al.* lediglich 15,6 % [18], wohingegen unter der Behandlung mit Axi-Cel 60,4 % der Patienten nach einem Jahr noch am Leben waren (relatives Risiko [RR] = 0,47; 95 %-KI: [0,36; 0,61]; $p < 0,0001$).

Progressionsfreies Überleben

Das PFS ein Jahr nach der Behandlung mit Axi-Cel betrug 44,6 % im Vergleich zu 5,6 % bei Patienten aus der Studie von Eyre *et al.* [18]. Das relative Risiko beträgt 0,59 (95 %-KI: [0,49; 0,70]; $p < 0,0001$).

Objektive Ansprechrate

Die ORR betrug bei mit Axi-Cel behandelten Patienten 83,2 % im Vergleich zu 43,1 % (fixed effects model) bzw. 47,9 % (random effects model) bei Patienten aus der Meta-Analyse der sechs eingeschlossenen Studien (Aurer *et al.* [15], Eyre *et al.* [18], Olivieri *et al.* [23], Pan *et al.* [24], Pettengell *et al.* [25] und Wilder *et al.* [28]). Das relative Risiko beträgt 0,32 (random effects model; 95 %-KI: [0,21; 0,51]; $p < 0,0001$).

Vollständiges Ansprechen

Das CR in ZUMA-1 beträgt 58,4 % im Vergleich zu 23,7 % (fixed effects model) bzw. 25,9 % (random effects model) bei Patienten aus der Meta-Analyse mit fünf eingeschlossenen Studien (Eyre *et al.* [18], Olivieri *et al.* [23], Pan *et al.* [24], Pettengell *et al.* [25] und Wilder *et al.* [28]). Das relative Risiko beträgt 0,56 (random effects model; 95 %-KI: [0,44; 0,71]; $p < 0,0001$).

Der historische Vergleich zwischen ZUMA-1 und den in der systematischen Literaturrecherche eingeschlossenen Studien zu bisher in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln belegt die hohe Wirksamkeit von Axi-Cel. Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem DLBCL oder PMBCL nach zwei systemischen Therapien, die in Deutschland in-label behandelt werden, weisen eine erheblich geringere Rate für das vollständige Ansprechen (24 – 26 %) als mit Axi-Cel behandelte Patienten (58 %) auf. Beim wichtigsten Endpunkt Gesamtüberleben ist der Effekt deutlich positiv ausgeprägt. So ist die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres zu versterben unter Axi-Cel um 53 % im Vergleich zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln reduziert.

Vergleich ZUMA-1 vs. allogene Stammzelltransplantation

Gesamtüberleben

Das OS betrug in ZUMA-1 nach einem Jahr 60,4 % im Vergleich zu 51,0 % (fixed effects model) bzw. 50,8 (random effects model) bei Patienten aus der Meta-Analyse der neun eingeschlossenen Studien (Armand *et al.* [14], Avivi *et al.* [16], Bacher *et al.* [17], Fenske *et al.* [19], Ghobadi *et al.* [20], Heinzelmann *et al.* [21], Lazarus *et al.* [22], Rigacci *et al.* [26] und van Kampen *et al.* [27]). Das relative Risiko beträgt 0,80 (random effects model; 95 %-KI: [0,58; 1,11]; $p = 0,0657$).

Progressionsfreies Überleben

Das PFS in ZUMA-1 nach einem Jahr betrug 44,6 % im Vergleich zu 42,1 % (fixed effects model) bzw. 41,8 (random effects model) bei Patienten aus der Meta-Analyse der acht eingeschlossenen Studien (Armand *et al.* [14], Avivi *et al.* [16], Bacher *et al.* [17], Fenske *et al.* [19], Ghobadi *et al.* [20], Lazarus *et al.* [22], Rigacci *et al.* [26] und van Kampen *et al.* [27]). Das relative Risiko beträgt 0,95 (random effects model; 95 %-KI: [0,80; 1,14]; $p = 0,6051$).

Mit der alloSCT steht den Patienten eine kurative Behandlungsoption zur Verfügung, die jedoch nur von Patienten in Anspruch genommen werden kann, bei denen keine Kontraindikationen oder Risikofaktoren bestehen, die gegen eine alloSCT sprechen. Patienten, die nicht für eine alloSCT in Frage kommen, können jedoch mit Axi-Cel behandelt werden. In den in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien wurden meist nur Patienten mit einer alloSCT behandelt, die auf eine der alloSCT vorangestellte Chemotherapie ein Ansprechen gezeigt haben. Die untersuchten Patienten waren demnach zumindest partiell tumorfrei. Aufgrund der unterschiedlichen Voraussetzungen für eine Behandlung und der Vorselektion von Patienten bei der alloSCT ist daher bedingt durch die Heterogenität der Patientengruppen nicht von einer statistisch signifikanten Überlegenheit von Axi-Cel gegenüber einer alloSCT auszugehen. Der dargestellte Vergleich für OS zeigt jedoch einen numerischen Vorteil für Axi-Cel, obwohl mit Axi-Cel behandelte Patienten eine nachweisbare Tumorlast im Vergleich zu Patienten mit einem partiellen oder vollständigen Ansprechen auf eine Vorbehandlung vor einer alloSCT aufweisen.

Die patientenrelevanten Ergebnisse, die für Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie erzielt werden, sind als dramatisch anzusehen. Die Vorlage historischer Vergleiche, die mit den dargestellten Endpunkten durchgeführt wurden, ist gerechtfertigt und aussagekräftig, da es sich hierbei um die beste verfügbare Evidenz für die Behandlung von Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom ab der dritten Therapielinie handelt.

Zusammenfassende Tabelle der Studienergebnisse

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ZUMA-1, dem historischen Vergleich ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1 sowie dem historischen Vergleich ZUMA-1 vs. SLR für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Progressionsfreies Überleben“, „Objektive Ansprechrare“ und „Vollständiges Ansprechen“

Endpunkt	ZUMA-1 mITT gesamt	ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1	ZUMA-1 vs. SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel	ZUMA-1 vs. SLR – alloSCT
<i>Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)</i>				
OS nach 12 Monaten	KM-Schätzer [95 %-KI] 60,4 [50,2; 69,2]	Standardisierte Differenz/Ratio der Überlebensraten [95 %-KI] 3,30 [2,55; 4,32]	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,47 [0,36; 0,61] p-Wert < 0,0001	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,80 [0,58; 1,11] p-Wert 0,0657
OS nach 18 Monaten	KM-Schätzer [95 %-KI] 52,2 [40,2; 62,9]	Standardisierte Differenz/Ratio der Überlebensraten [95 %-KI] 3,81 [2,81; 5,35]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<i>Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)</i>				
PFS nach 12 Monaten	KM-Schätzer [95 %-KI] 44,1 [34,3; 53,5]	Nicht zutreffend	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,59 [0,49; 0,70] p-Wert < 0,0001	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,95 [0,80; 1,14] p-Wert 0,6051

Endpunkt	ZUMA-1 mITT gesamt	ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1	ZUMA-1 vs. SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel	ZUMA-1 vs. SLR – alloSCT
Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR)				
ORR nach 12 Monaten	Patienten mit OR, n (%) [95 %-KI] 84 (83) [74; 90]	Odds Ratio [95 %-KI] 8,12 [4,77; 14,10] p-Wert < 0,0001	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,32 [0,21; 0,51] p-Wert < 0,0001	Nicht zutreffend
Vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR)				
CR nach 12 Monaten	Patienten mit CR, n (%) 59 (58)	Odds Ratio [95 %-KI] 10,73 [6,26; 18,35] p-Wert < 0,0001	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,56 [0,44; 0,71] p-Wert < 0,0001	Nicht zutreffend
SLR = systematische Literaturrecherche; mITT = modified Intention to Treat; alloSCT = Allogeneic Stem Cell Transplantation (allogene Stammzelltransplantation); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); KM = Kaplan-Meier; KI = Konfidenzintervall; PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrates); OR = Objective Response (objektives Ansprechen); n = Anzahl Patienten mit Merkmal/Ereignis; CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen)				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Therapie mit Axi-Cel unterscheidet sich durch den neuen Therapieansatz deutlich von den bisher verfügbaren Therapien. Es handelt sich um eine Behandlung mit genetisch modifizierten autologen T-Zellen. Axi-Cel gilt als eine Sprunginnovation in der Behandlung von großzelligen B-Zell-Lymphomen. Dies trifft sowohl hinsichtlich des Wirkmechanismus als auch in Bezug auf die Effektivität der Behandlung zu, insbesondere für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, für die bisher nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten vorhanden waren.

Mit Axi-Cel steht ein Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien zur Verfügung, das im Gegensatz zu anderen bisher eingesetzten pharmakologischen Therapien auf die Heilung der Patienten abzielt. Wie die Daten von ZUMA-1 zeigen, ist nach der Behandlung mit Axi-Cel ein Gesamtüberleben von 60 % nach 12 Monaten bzw. von 52 % nach 18 Monaten erreichbar. Bei den verschiedenen durchgeführten Vergleichen wurden Anteile von 18 bzw. 14 % (12- bzw. 18-Monats-Gesamtüberleben, SCHOLAR-1) und 16 % (12-Monats-Gesamtüberleben, Vergleich gegenüber in bisher Deutschland zugelassenen Arzneimitteln) erreicht, welche allesamt deutlich niedriger ausfallen. Selbst im Vergleich zu alloSCT zeigt sich ein deutlicher numerischer Vorteil von Axi-Cel. Mit einem medianen Gesamtüberleben von 60 % 12 Monate bzw. von 52 % 18 Monate nach der Behandlung erreicht Axi-Cel eine bisher nie dagewesene Verbesserung der Prognose für diese Patienten.

Mit Axi-Cel steht den Patienten eine innovative Behandlungsoption mit einer in diesem Stadium der Erkrankung bisher nicht auf pharmakologischem Wege erreichten Wirksamkeit zur Verfügung. Das Methodenpapier des IQWiG sieht bei Vorliegen dramatischer Ergebnisse die Möglichkeit vor, nicht-adjustierte indirekte Vergleiche (historische Vergleiche) durchzuführen. Aufgrund der Stärke des Effektes hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte sowie der auf dem neuartigen Wirkprinzip beruhenden Vorteile von Axi-Cel lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens auch auf Basis einarmiger Studien und eines historischen Vergleiches bestimmen.

Zusammenfassend lässt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse ein beträchtlicher Zusatznutzen für Axi-Cel für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien ableiten.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Axi-Cel wurde durch die EMA als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden ausgewiesen. Dies wurde durch das COMP im Rahmen des Zulassungsverfahrens am 23.08.2018 bestätigt [3]. Gemäß § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V und § 12 Verfo des G-BA gilt der Zusatznutzen von Axi-Cel durch die Zulassung und die Einordnung als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden damit als belegt [4]. Das Dossier dient der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axi-Cel bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens von Axi-Cel zu bewerten, sollten laut der Verfo des G-BA vorrangig direkt vergleichende randomisierte Studien herangezogen werden, die Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem DLBCL oder PMBCL in der dritten Therapielinie oder höher untersuchen. In diesen Studien sollte das zu bewertende Arzneimittel mit Therapien verglichen werden, die bisher in Deutschland für die Behandlung dieser Patienten zugelassen sind. Dabei sind Studien, die patientenrelevante Endpunkte in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit berichten, zu bevorzugen. Da für das zu bewertende Arzneimittel bisher keine Studien durchgeführt wurden, die diese Anforderungen erfüllen, werden im Folgenden auch Studien für einen historischen Vergleich mit der offenen einarmigen Studie ZUMA-1 zu Axi-Cel 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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Aus der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung ergeben sich die nachfolgend dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien, die getrennt für einen direkten Vergleich mittels randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) und für einen historischen Vergleich angegeben werden:

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für RCTs

	Einschlusskriterien	Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien
E2	Intervention	Behandlung mit Axi-Cel
E3	Vergleichstherapie	Bisher zugelassene Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> • Bleomycin • Cyclophosphamid • Cytarabin • Doxorubicin • Etoposid • Ifosfamid • Methotrexat • Mitoxantron • Pixantron • Prednisolon • Prednison • Rituximab • Trofosfamid • Vinblastin • Vincristin

	Einschlusskriterien	Details
		<ul style="list-style-type: none"> • Vindesin Stammzelltransplantationen <ul style="list-style-type: none"> • Allogene Stammzelltransplantation • Re-autologe Stammzelltransplantation
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien
E6	Studiendauer	Keine Einschränkung
	Ausschlusskriterien	Details
A1	Patientenpopulation	Keine Diagnose von großzelligem B-Zell-Lymphom Tierexperimentelle Studien Gesunde Probanden
A2	Studientypen	Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen, Fallberichte
A3	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, sondern nur Abstract, Conference Abstract o. ä. Narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials Publikationen in einer anderen als der englischen oder deutschen Sprache
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); E = Einschlusskriterien; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); PMBCL = Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) A = Ausschlusskriterien		

Tabelle 4-6: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für einen historischen Vergleich

	Einschlusskriterien	Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiertem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien
E2	Vergleichstherapie	Bisher zugelassene Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> • Bleomycin • Cyclophosphamid • Cytarabin • Doxorubicin • Etoposid • Ifosfamid

	Einschlusskriterien	Details
		<ul style="list-style-type: none"> • Methotrexat • Mitoxantron • Pixantron • Prednisolon • Prednison • Rituximab • Trofosamid • Vinblastin • Vincristin • Vindesin <p>Stammzelltransplantationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allogene Stammzelltransplantation • Re-autologe Stammzelltransplantation <p>Zu bewertendes Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Axi-Cel
E3	Patientenrelevante Endpunkte	<p>Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vollständiges Ansprechen - Objektive Ansprechrage - Progressionsfreies Überleben (12 oder 18 Monate) - Gesamtüberleben (12 oder 18 Monate) - Nebenwirkungen
E4	Studientyp	Alle klinischen Studien und retrospektive Analysen
E5	Studiendauer	Keine Einschränkung
	Ausschlusskriterien	Details
A1	Patientenpopulation	Keine Diagnose von großzelligem B-Zell-Lymphom Tierexperimentelle Studien Gesunde Probanden
A2	Studientypen	Fallberichte
A3	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, sondern nur Abstract, Conference Abstract o. ä. Publikationen in einer anderen als der englischen oder deutschen Sprache
<p>E = Einschlusskriterien; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); PMBCL = Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) A = Ausschlusskriterien</p>		

Um einen vollständigen Überblick über die verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet von Axi-Cel zu erlangen, wurde für den historischen Vergleich zudem nach folgenden von Leitlinien empfohlenen Therapie-Regimen gesucht

- R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin)
- R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid)
- R-GemOx (Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin)
- R-ESHAP (Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin)
- R-ASHAP (Rituximab, Doxorubicin, Cisplatin, hochdosiertes Cytarabin und Methylprednisolon)
- R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin)

Relevante Studien wurden gesichtet, werden jedoch aufgrund der fehlenden Zulassung der betreffenden Arzneimittel in Deutschland nicht für die Nutzenbewertung dargestellt.

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 und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCTs für den Wirkstoff Axi-Cel zu der oben genannten Fragestellung wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Alle Recherchen wurden am 25.09.2018 aktualisiert.

In jeder Datenbank wurde nach Axi-Cel gesucht und ein allgemein anerkannter Filter für RCTs verwendet. Aufgrund der geringen Anzahl an Treffern wurde auf die Verwendung eines Indikationsblocks verzichtet. Die Identifikation geeigneter Publikationen wurde mittels Review durch zwei Gutachter anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs (Tabelle 4-5) sichergestellt.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach Studien für einen historischen Vergleich zu der oben genannten Fragestellung wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Das letzte Update wurde am 21.08.2018 durchgeführt.

In jeder Datenbank wurde nach a) bisher in Deutschland im Indikationsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, b) von der deutschen [7] und der europäischen Leitlinie [29] empfohlenen Therapie-Regimen, c) re-autologen und allogenen Stammzelltransplantationen und d) Axi-Cel gesucht. Zudem wurde ein Indikationsblock mit entsprechenden Synonymen in der Indikation großzelliges B-Zell-Lymphom erstellt. Da für den historischen Vergleich auch einarmige Studien und retrospektive Analysen miteinbezogen werden sollten, wurde für MEDLINE der

PubMed-Filter „Clinical Study“ und für EMBASE der interne Filter „clinical study“ verwendet. Bei der Cochrane Library wurden nur die Treffer aus der Kategorie „Trials“ exportiert. Die Identifikation geeigneter Publikationen wurde mittels Review durch zwei Gutachter anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für den historischen Vergleich (Tabelle 4-6) sichergestellt.

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

In den Recherchen für den historischen Vergleich wurde ein breiter Indikationsblock verwendet. Dieser Block enthält Lymphom-Entitäten, die zum Zeitpunkt der Recherchen Bestandteil der geplanten Zulassung waren. Da die Recherchen das finale Anwendungsgebiet vollständig abdecken, wurde auf eine erneute Recherche verzichtet.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Suche nach RCTs zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU ClinicalTrials Register, PharmNet.Bund und über das ICTRP Search Portal am 24. und 25.09.2018 durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Suche nach Studien für einen historischen Vergleich wurde am 25.09.2018 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU ClinicalTrials Register und PharmNet.Bund durchgeführt. Aufgrund der umfangreichen bibliografischen Recherche ist davon auszugehen, dass sämtliche publizierte Evidenz erfasst wurde. Die Suche in den Studienregistern kann folglich nur dazu dienen, nicht publizierte Studien zu identifizieren. Nicht publizierte Studien können jedoch nur dann für einen historischen Vergleich verwendet werden, wenn auswertbare Ergebnisse vorliegen. Es wurde daher nur nach Studien mit Ergebnissen gesucht. Da das ICTRP Search Portal nicht die Möglichkeit bietet, nach Studien mit Studienergebnissen zu filtern, wurde dieses Studienregister nicht durchsucht. Aufgrund der eingeschränkten Zeichenzahl bei der Suche in clinicaltrials.gov wurde die Suche in zwei Teile aufgeteilt. Die Treffer der einzelnen Suchen wurden anschließend mittels EndNote X8 von Duplikaten bereinigt (siehe Abbildung 4-4). Auch die Suche in PharmNet.Bund wurde aufgrund der eingeschränkten Möglichkeit, komplexe Suchanfragen zu formulieren, in mehrere Schritte (siehe Abbildung 4-5) aufgeteilt. Zunächst wurden die einzelnen Therapieoptionen (vgl. Abschnitt 4.2.2) in drei separaten Suchen abgefragt. Anschließend wurden die Treffer gepoolt und mittels EndNote X8 von Duplikaten bereinigt. In einem vierten Suchschritt wurde nach den relevanten Indikationen gesucht und mit den bereinigten Treffern der ersten drei Suchen abgeglichen. Dabei wurden nur Duplikate berücksichtigt, da diese sowohl bei der Suche nach Therapien als auch bei der Suche nach den Indikationen gefunden wurden. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

Die Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Aufgrund des offenen einarmigen Studiendesigns der berücksichtigten Studie ZUMA-1 zu Axicel bzw. des offenen, einarmigen retrospektiven Designs der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 sowie der fehlenden Randomisierung soll eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte nicht erfolgen. Auch die Bewertung der Verzerrung der über die systematische Literaturrecherche eingeschlossenen Studien ist aufgrund der nicht randomisierten Studiendesigns sowie fehlender Angaben in den Publikationen nicht zielführend.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Es wurden zwei Studien identifiziert, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten. Hierbei handelt es sich um die prospektive, nicht randomisierte, offene einarmige Studie ZUMA-1 und die nicht randomisierte, gepoolte retrospektive Analyse SCHOLAR-1. Zusätzlich wurden 30 Studien aus einer systematischen Literaturrecherche für einen historischen Vergleich formal aufgrund geeigneter Population und Intervention eingeschlossen. Von den 30 identifizierten Studien konnten insgesamt lediglich 15 Studien für einen historischen Vergleich verwendet werden, da nur 10 Publikationen 1-Jahres-Daten für OS und 9 Publikationen 1-Jahres-Daten für PFS berichten. Daten zum OS und/oder PFS nach zwei oder mehr Jahren können für einen historischen Vergleich derzeit noch nicht verwendet werden, da diese Daten aus der Studie des zu bewertenden Arzneimittels (ZUMA-1) bisher nicht vorliegen. Das Design und die Methodik dieser Studien werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Die Studienbeschreibung erfolgt in Anhang 4-E basierend auf den Standards TREND (prospektive nicht randomisierte Studien) bzw. STROBE (retrospektive Studien). Der Abschnitt in Anhang 4-E, der für die Beschreibung von RCTs (CONSORT) vorgesehen ist, wird entsprechend nicht ausgefüllt.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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.

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.

Patientencharakteristika

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

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Rasse
- Land
- ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
- Lymphomentität
- CD19 positiv
- CD19 H-Score
- Erkrankungsstadium
- Vorhandensein von B-Symptomen
- S (Beteiligung der Milz)
- E (extranodale Erkrankung)
- X (große Tumormasse)

- Knochenmark-beurteilung zu Studienbeginn
- IPI (Internationaler Prognostischer Index)
- Therapierefraktärität
- Vorangegangene autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT)
- Anzahl der vorangegangenen Chemotherapie-Regime
- Vorherige Therapie mit Anti-CD20 monoklonalen Antikörpern
- Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen
- Vorherige Platin-basierte Therapie
- Ansprechen auf das letzte Chemotherapie-Regime (für Patienten ohne Rezidiv nach ASCT)
- Tumorlast (Summe der Produkte der Durchmesser [Sum of Products of Diameters, SPD])

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

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

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die demografischen und allgemeinen Patientencharakteristika sowie Krankheitscharakteristika der Studien für den durchgeführten historischen Vergleich in Anhang 4-E zu finden, wenn die Publikationen im Hinblick darauf relevante Daten enthielten.

Patientenrelevante Endpunkte

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

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität

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

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UEs) inkl. UEs von speziellem Interesse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

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

Die Gesamtmortalität ist per Definition ein patientenrelevanter Endpunkt. Es ist von grundlegender Bedeutung, ob und wie lange ein Patient durch die erhaltene Therapie überlebt. Dies bestätigt auch der G-BA in der VerFO sowie im Rahmen des Beratungsgesprächs [4; 30]. Tod jeglicher Ursache wurde gewählt, um einen Selektionsbias aufgrund des Ausschlusses bestimmter Todesfälle auf Basis von vermuteter Kausalität zu vermeiden.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von Axi-Cel und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Patienten, welche die Kriterien für eine Krankheitsprogression bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum nicht erfüllten, wurden zum Tag ihrer letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung zensiert. Das PFS wurde unter Verwendung von Krankheitsbeurteilungen abgeleitet, die in der Studie vor Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie (mit Ausnahme von ASCT) erhoben wurden.

Für Patienten mit onkologischen Erkrankungen stellt nach der Erstdiagnose die Nachricht über ein erneutes Auftreten bzw. einen Progress der Krankheit einen weiteren einschneidenden und psychisch belastenden Schritt in ihrem Krankheitsverlauf dar. Eine Studie von Herschbach *et al.* aus dem Jahr 2004 konnte zeigen, dass für Krebspatienten die Angst vor einem Progress die am häufigsten genannte Angst im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung darstellt [31]. Es besteht ebenfalls eine Korrelation zwischen dem PFS und der Lebensqualität bzw. einem verbesserten Gesundheitszustand [32]. In klinischen Studien misst das PFS den direkten Effekt der Behandlung auf den Krankheitsverlauf mit objektiven und quantitativen Methoden. PFS ist ein anerkannter Endpunkt für Zulassungsbehörden und klinische Fachgesellschaften [33-35]. Zudem wurde PFS durch das IQWiG in seinem vorläufigen Bericht zu „Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ als patientenrelevant anerkannt: „Bei der allo-SZT handelt es sich unabhängig von der Therapielinie, in der sie angewendet wird, um eine Behandlung mit kurativer Intention. Für Patientinnen und Patienten mit den vorliegenden Erkrankungen ist davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress nach einer allo-SZT eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als „diagnostischer Schock“ erlebt wird. Daher werden die Operationalisierungen ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevant betrachtet, sofern sie den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeuten. Die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft.“ [12].

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

Objektive Ansprechrates (ORR)

Die Bewertung erfolgte durch den Prüfarzt gemäß der IWG 2007 Kriterien in der Studie ZUMA-1 und gemäß der IWG 1999 Kriterien in der Analyse SCHOLAR-1 [11; 13]. Die ORR erfasst den Anteil der Patienten mit CR oder PR. Alle Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum die Kriterien für ein objektives Ansprechen nicht erfüllten, wurden als Non-Responder eingestuft.

Das Ansprechen bzw. das Ausbleiben eines Ansprechens bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem DLBCL oder PMBCL ab der dritten Therapielinie hat einen hohen prognostischen Wert für den weiteren Krankheitsverlauf. Es besteht eine enge Verbindung zwischen dem Ansprechen einer onkologischen Erkrankung auf die Therapie und der Progression. So ist das Ausbleiben eines Ansprechens für diese Patienten einem baldigen Versterben gleichzusetzen. Daher ist ein Ansprechen nicht nur von klinisch-therapeutischem Interesse, sondern hat auch einen enormen psychologischen Effekt auf die betroffenen Patienten und somit einen hohen Stellenwert. Auch Patienten, bei denen eine Krebserkrankung ohne belastende körperliche Symptome verläuft, leiden an psychischen Symptomen. Häufig sind Patienten zunächst überwältigt von der Diagnose, sowohl bei *de novo* Erkrankungen als auch bei einem Rezidiv, und benötigen mehrere Stunden bis Tage, um diese schwerwiegende Veränderung in ihrem Leben zu realisieren und einzuordnen. Anschließend können einige oder auch alle der folgenden Gefühlszustände auftreten, wobei die Reihenfolge von Patient zu Patient variieren kann: Leugnung, Wut, Angst, Sorge, Hoffnung, Stress, Traurigkeit, Depression, Schuld, Einsamkeit und Dankbarkeit [36]. Ein vollständiges Ansprechen, welches im Rahmen des primären Endpunktes objektive Ansprechrates erhoben wurde, ist gleichbedeutend mit der Abwesenheit einer nachweisbaren Erkrankung. Dieser Befund wird von den Patienten als befreiend empfunden, wohingegen das Ausbleiben eines Ansprechens auf eine Behandlung Angstzustände auslösen kann oder bereits vorhandene Ängste verstärkt [37]. Zudem stellt das Ansprechen und dessen Ausmaß einen der wichtigsten prognostischen Marker für ein Überleben dar und ermöglicht eine direkte Bewertung der Intervention. Auch ist die Entscheidung über eine eventuell zu erfolgende weitere Behandlung des Patienten von der Art des Ansprechens auf die Therapie abhängig. Für die betroffenen Patienten ist ein Ansprechen zudem ein messbarer Erfolg der Therapie.

Dauer des Ansprechens (DOR)

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

Die entsprechenden Analysen sind sowohl für die DOR basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes als auch auf der zentralen Beurteilung (beide gemäß IWG 2007 Kriterien [11]) durchzuführen. Zur Schätzung der Follow-up-Zeit für die DOR ist die reverse Kaplan-Meier-Methode zu verwenden. Falls zum Zeitpunkt irgendeiner Analyse keine konkurrierenden Ereignisse aufgetreten sind, wird die Herangehensweise mittels Kaplan-Meier-Methode zur Abschätzung der DOR verwendet.

Die DOR ist gleichbedeutend mit einer krankheitsfreien Zeitspanne ohne Anzeichen und Symptome der Erkrankung. In dieser Zeit muss der Patient sich weder einer Chemotherapie mit den entsprechenden Nebenwirkungen unterziehen noch sind Krankenhausaufenthalte zur Behandlung erforderlich. Zudem bedeutet das Auftreten eines Rezidivs nicht nur die Rückkehr körperlicher Symptome, sondern stellt auch eine psychische Belastung sowohl für den Patienten selbst als auch für dessen Angehörige dar [38; 39].

Bestes Ansprechen (BR)

Das BR basierte für jeden Patienten auf der Beurteilung des Ansprechens – CR, PR, SD, PD, NE, ND – zu jedem Zeitpunkt, vorgenommen entweder durch den Prüfarzt oder ein Mitglied des unabhängigen radiologischen Reviewkomitees unter Verwendung der IWG 2007 Kriterien [11]. Der Endpunkt wird ergänzend zum Endpunkt „Objektive Ansprechrates“ dargestellt.

Sicherheit

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse im Rahmen einer Studie hat die Festlegung des Sicherheitsprofils und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels als Ziel. Die Patientenrelevanz wurde im G-BA-Beratungsgespräch bestätigt [30].

Als UE gilt jedes schädliche medizinische Ereignis, welches ein Studienteilnehmer erlebt. Das Ereignis muss nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.

Die Definition von UEs schließt die Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung ein. Eine Verschlechterung deutet darauf hin, dass sich diese hinsichtlich Schwere, Häufigkeit und/oder Dauer verstärkt hat oder mit einem schlechteren Ausgang verbunden ist. Eine bereits bestehende Erkrankung, die sich während der Studie nicht verschlechterte oder während der Studie einen medizinischen Eingriff erforderte, wurde nicht als UE betrachtet.

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

- tödlich
- lebensbedrohlich (setzt dem Patienten einem unmittelbaren Todesrisiko aus)
- erfordert stationären Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts
- resultiert in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit
- angeborene Anomalie/Geburtsfehler
- aus anderen medizinischen Gründen wichtiges schwerwiegendes Ereignis

Eine Krankheitsprogression, die durch Messung von malignen Läsionen auf Röntgenbildern oder mittels anderer Methoden festgestellt wurde, wurde nicht als UE berichtet. Zum Tod aufgrund von Krankheitsprogression in Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen sollte der primäre Tumortyp (z. B. als B-Zell-Lymphom) berichtet werden. Wenn ein UE auf die zu untersuchende Krankheit zurückzuführen ist, sind die Anzeichen und Symptome zu berichten. Eine Verschlechterung der Anzeichen und Symptome der in der Studie untersuchten Malignität wurde als UE gemeldet. Wenn die Progression der Malignität innerhalb von 3 Monaten nach dem letzten Tag der konditionierenden Chemotherapie oder der Infusion von Axi-Cel tödlich endet, wird das Ereignis als SUE mit Hilfe der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.03 Grad 5 erfasst.

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

Die UEs werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.0 kodiert. Der Schweregrad der UEs wird nach NCI-CTCAE Version 4.03 erhoben. Ereignisse im Zusammenhang mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) werden sowohl als Syndrom mit Hilfe einer für CRS spezifischen Bewertungsskala [40] sowie

mittels NCI-CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Individuelle Symptome im Zusammenhang mit CRS werden auch in herkömmlicher Weise als UEs berichtet.

Alle UEs werden anhand der MedDRA Systemorganklassen sowie der Preferred Terms und dem höchsten Schweregrad erfasst. Mit Hilfe einer manuellen Sichtung wurden die Anteile der Grad ≥ 3 UEs, der CRS-Ereignisse sowie der neurologischen Ereignisse mit einem Auftrittsdatum > 14 Tage und < 30 Tage nach Infusion von Axi-Cel und solcher Ereignisse > 30 Tage nach Infusion von Axi-Cel erfasst.

Insgesamt wird die oben beschriebene Erhebung über MedDRA als hinreichend spezifisch und sensitiv für das Auftreten des jeweiligen UEs angesehen.

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention to Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Für den durchgeführten historischen Vergleich zwischen ZUMA-1 und den eingeschlossenen Studien aus der systematischen Recherche wurde eine Meta-Analyse erstellt. Die Meta-Analyse wurde auf Basis der Anteile mit Hilfe von R-Paket meta und Funktion metaprop zusammengefasst. Je nach Heterogenität und Studienzahl wurden Modelle mit festen (fixed effects model) oder zufälligen Effekten (random effects model) verwendet. Ein Modell mit zufälligen Effekten wurde (entsprechend den Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG) nur verwendet, wenn fünf oder mehr Studien zusammengefasst werden und eine signifikante Heterogenität zwischen den Studien vorliegt. Andernfalls wurde immer ein Modell mit fixen Effekten verwendet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

ZUMA-1

Der primäre Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ basiert für alle Analysen (Futility-, Interims- und primäre Analyse) auf der Beurteilung des Prüfarztes im mITT-Analyse-Set. Für die Kohorten 1 und 2 erfolgt eine Sensitivitätsanalyse der ORR basierend auf dem zentralen radiologischen Review der Krankheitsbeurteilungen sowie auf dem vollständigen Analyse-Set. Die primäre Analyse wurde zusätzlich nach der Wilson-Methode, der Agresti-Coull-Methode sowie der modifizierten Jeffrey-Methode ausgewertet.

Für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt: Analyse ohne die Ergebnisse für Patienten nach erfolgter alloSCT, Analyse basierend auf der zentralen Beurteilung sowie Analyse basierend auf dem vollständigen Analyse-Set.

Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ erfolgten die Sensitivitätsanalysen ebenfalls basierend auf dem zentralen radiologischen Review der Krankheitsbeurteilungen sowie auf dem vollständigen Analyse-Set. Die Sensitivitätsanalysen sind konsistent mit den Ergebnissen der Primäranalyse.

SCHOLAR-1

Für die standardisierten Schätzer und die Vergleiche des Ansprechens, des vollständigen Ansprechens sowie des Gesamtüberlebens wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um den Einfluss des ECOG-PS auf die standardisierten Analyseergebnisse zu ermitteln.

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.

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 durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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

Es werden keine Subgruppenanalysen für den historischen Vergleich zwischen ZUMA-1 und der SLR durchgeführt, da die Publikationen entweder keine Subgruppen berichten oder die Berichterstattung eine sehr hohe Heterogenität aufweist.

ZUMA-1

In der folgenden Tabelle 4-7 werden die für die Wirksamkeitsendpunkte ORR, DOR und PFS sowie für die Sicherheitsendpunkte im Rahmen der Studie ZUMA-1 betrachteten Subgruppen dargestellt.

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

Subgruppen	Endpunkte*			
	ORR	DOR	PFS	Sicherheitsendpunkte
ECOG-PS <ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 	X	X	X	X
Alter zu Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre 	X	X	X	X
Lymphomentität <ul style="list-style-type: none"> • DLBCL • PMBCL • TFL 	X	X	X	-

Subgruppen	Endpunkte*			
	ORR	DOR	PFS	Sicherheits- endpunkte
Therapierefraktarität <ul style="list-style-type: none"> • Primär refraktär • Refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien • Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT 	X	X	X	-
Primär refraktär <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	X	X	X	-
Refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	X	X	X	-
Erkrankungsstadium <ul style="list-style-type: none"> • I – II • III – IV 	X	X	X	-
Anzahl der vorhergehenden Chemotherapie-Regime <ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 – 3 • ≥ 4 	X	X	X	-
Vorgeschichte einer Beteiligung des Knochenmarks <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	X	X	X	-
Tumorlast, gemessen anhand der SPD von ausgewählten Knoten oder Läsionen zu Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> • \leq Median • $>$ Median 	X	X	X	-
Geschlecht <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich 	X	X	X	X
Rasse <ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Asiatisch • Andere 	X	X	X	-
CD19 Tumorstatus <ul style="list-style-type: none"> • Positiv • Negativ 	X	X	X	-
<p>* Eine Subgruppenanalyse für den Endpunkt OS war im statistischen Analyseplan nicht präspezifiziert.</p> <p>ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); DOR = Duration of Response (Dauer des Ansprechens); PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); PMBCL = Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom); TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; ASCT = Autologous Stem Cell</p>				

Subgruppen	Endpunkte*			
	ORR	DOR	PFS	Sicherheits- endpunkte
Transplantation (autologe Stammzelltransplantation); SPD = Sum of Products of Diameters (Summe der Produkte der Durchmesser); CD = Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppe)				

SCHOLAR-1

In Tabelle 4-8 werden die für die Endpunkte OS und ORR im Rahmen der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 betrachteten Subgruppen dargestellt.

Tabelle 4-8: Subgruppen aus SCHOLAR-1

Subgruppen	
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich
ECOG-PS	<ul style="list-style-type: none"> • 0 – 1 • 2 – 4
IPI	<ul style="list-style-type: none"> • 0 – 1 • 2 • ≥ 3
Erkrankungsstadium	<ul style="list-style-type: none"> • I – II • III – IV
Lymphomentität	<ul style="list-style-type: none"> • DLBCL (einschließlich TFL) • PMBCL
Region	<ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika • Europa
Art der Datenquelle	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Studie • Retrospektive Datenbank
Jahr der Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 2005 • > 2005
Einstufung als therapierefraktär	<ul style="list-style-type: none"> • Refraktär auf ≥ 2 Therapielinien • Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT
Letzte Einstufung als therapierefraktär	<ul style="list-style-type: none"> • Refraktär auf ≥ 2 Therapielinien • Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT
Jemals primär refraktär	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Refraktär auf jegliche zwei aufeinanderfolgenden Therapielinien	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein

Subgruppen	
ASCT zu jeder Zeit nach Feststellung der Therapierefraktärität	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI = internationaler prognostischer Index; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; PMBCL = Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom); ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation)	

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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 ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1

Detaillierte Angaben zu SCHOLAR-1 und dem durchgeführten historischen Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 sind Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu entnehmen. Der verwendete Programmcode ist in Modul 5 an der dafür vorgesehenen Stelle hinterlegt.

Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR

Für die durchgeführten historischen Vergleiche wurden zu den Endpunkten OS und PFS (Erhebung jeweils nach einem Jahr) sowie für ORR und CR Studien aus der Literatur identifiziert, die bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel bzw. alloSCT untersuchen und einen oder mehrere der entsprechenden Endpunkte berichten. Für den Vergleich mit bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln wurden alle Endpunkte (OS, PFS, ORR, CR)

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

verwendet. Für den Vergleich gegen die alloSCT wurden nur die Endpunkte OS und PFS verwendet, da das Ansprechen bei einer alloSCT häufig mit der Vorbehandlung assoziiert ist.

Die jeweiligen Studien aus der Literatur wurden auf Basis der Anteile mittels einer Meta-Analyse (R-Paket *meta*, Funktion *metaprop*) zusammengefasst und mit den Ergebnissen von ZUMA-1 verglichen. Je nach Heterogenität und Studienzahl wurden Modelle mit festen (fixed effects model) oder zufälligen Effekten (random effects model) entsprechend den Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG verwendet. Mit Hilfe des so gewonnenen gewichteten Anteils wurde die Anzahl der Responder für eine fiktive globale Studie (mit der Summe der Teilnehmer der Einzelstudien) geschätzt.

Auf Basis dieser Zahlen wurde eine Vierfeldertafel erstellt, um einen Effektschätzer zwischen ZUMA-1 und den zusammengefassten Studien abzuschätzen, der dem relativen Risiko nachempfunden ist (im Folgenden relatives Risiko genannt). Das relative Risiko wurde mit der Maximum-Likelihood-Methode geschätzt und die p-Werte mit dem exakten Fisher-Test berechnet (R-Paket *epitools*, Funktion *riskratio*).

Da dieses Verfahren eine nicht gegebene Homogenität der Vergleichsstudien unterstellt, wird die Varianz des relativen Risikos tendenziell unterschätzt. Um eine Ergebnisverzerrung durch diesen Effekt möglichst auszuschließen, wird als Sensitivitätsanalyse die obere Grenze des 95 %-KI des Anteilsschätzers verwendet. Nur wenn diese zu einem signifikanten Ergebnis führt, wird das relative Risiko als signifikant eingeschätzt.

Die meisten Studien berichten PFS bzw. OS entweder als Median oder nach einer bestimmten Anzahl von Jahren. Für den in diesem Dossier dargestellten historischen Vergleich zwischen ZUMA-1 und den mittels der SLR identifizierten Studie konnte kein medianes OS verwendet werden, da dieses in der Studie ZUMA-1 für das zu bewertende Arzneimittel noch nicht erreicht wurde. Zudem liegen bisher nur Daten für PFS und OS nach bis zu 18 Monaten aus der Studie ZUMA-1 vor, sodass Ergebnisse aus eingeschlossenen Studien, welches lediglich 2-Jahres-OS bzw. -PFS oder höher berichten, nicht für den historischen Vergleich berücksichtigt werden können.

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)

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ZUMA-7	nein	ja	laufend	Patientenindividuell Maximale Dauer von 5 Jahren	Verumarm: Axi-Cel Kontrollarm: Zweitlinienchemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes <ul style="list-style-type: none"> • R-ICE • R-DHAP • R-ESHAP • R-GDP Responder aus dem Kontrollarm werden mit Hochdosis-Chemotherapie und ASCT behandelt.
R-ICE = Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid; R-DHAP = Rituximab, Dexamethason, hoch dosiertes Cytarabin und Cisplatin; R-ESHAP = Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin; R-GDP = Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin; ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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.

Die Tabelle hat den Stand vom 25.09.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ZUMA-7	Studie befindet sich noch in der Rekrutierungsphase

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.

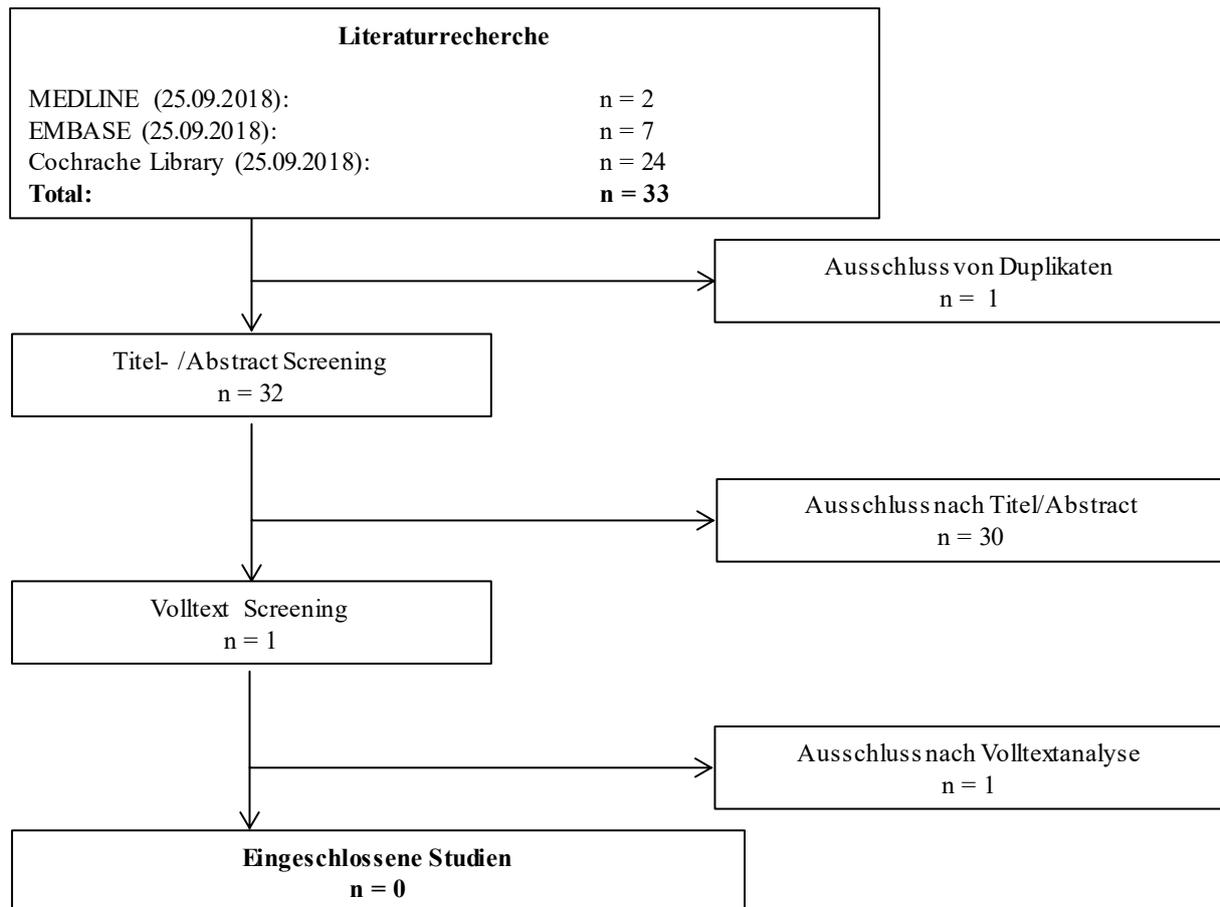


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde kein RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gefunden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-9) 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 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
Nicht zutreffend	---	---	---	---

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.4 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, 0 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Weder bei der bibliografischen Literaturrecherche noch bei der Suche in Studienregistern konnten relevante RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa
Nicht zutreffend	---	---	---

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				
Nicht zutreffend	-- -	---	---	---

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---	---

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	---

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend	---	--	---	---	--	---

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)					
<Studie 1>						
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.	---	---	---	---	---

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 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 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	---

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)					
<Studie 1>						
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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
- 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 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	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>
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	---

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

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

Tabelle 4-28: 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>
Nicht zutreffend	---	---	---	---

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 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 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCI 09-C-00082	nein	ja	abgeschlossen	Patientenindividuell Dauer 5 Jahre	Axi-Cel
ZUMA-1	ja	ja	abgeschlossen	3 Monate ab dem Tag der Infusion Nachbeobachtung bis zu 15 Jahre	Axi-Cel
ZUMA-6	nein	ja	laufend	Patientenindividuell	Axi-Cel + Atezolizumab
JPRN-JapicCTI-183914	nein	nein	laufend	Patientenindividuell	Axi-Cel
SCHOLAR-1*	ja	ja	abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

* Die gepoolte Analyse SCHOLAR-1 enthält keine mit Axi-Cel behandelten Patienten. Sie wurde dennoch im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA im Sinne einer historischen Kontrolle als relevant eingestuft.
R-ICE = Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid; R-DHAP = Rituximab, Dexamethason, hoch dosiertes Cytarabin und Cisplatin; R-ESHAP = Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin; R-GDP = Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin; ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation); EMA = European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 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.

Die Tabelle hat den Stand vom 25.09.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-29 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCI 09-C-00082	Phase-1-Dosisfindungsstudie
ZUMA-6	Studie befindet sich noch in der Rekrutierungsphase/Kombinationstherapie mit Atezolizumab
JPRN-JapicCTI-183914	Studie befindet sich noch in der Rekrutierungsphase

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 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.

Die Tabelle hat den Stand vom 25.09.2018.

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.

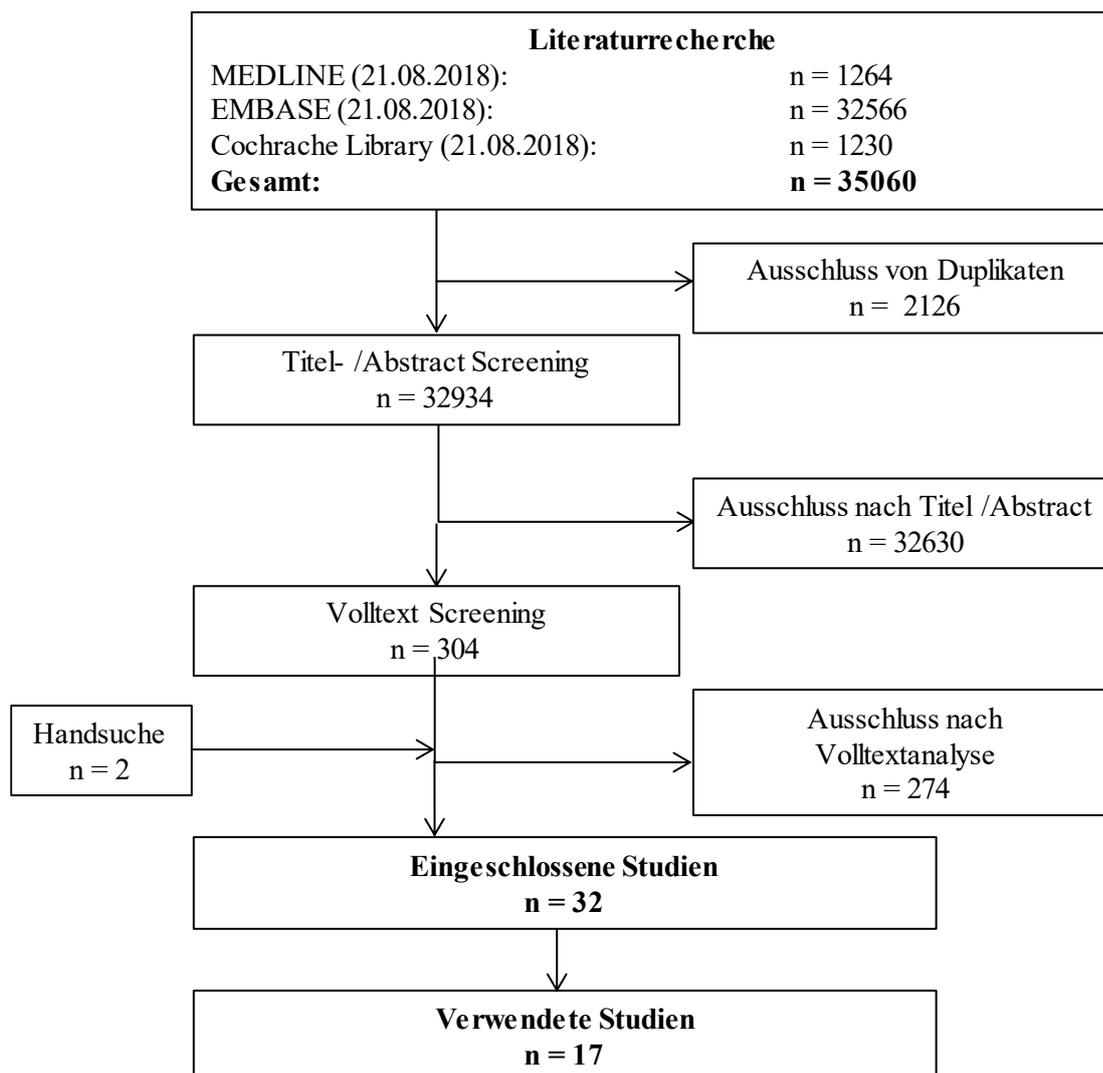


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Vergleichstherapien

Bei den 17 verwendeten Studien handelt es sich um die beiden Studien des Herstellers (ZUMA-1 und SCHOLAR-1) sowie 15 Studien für den historischen Vergleich [14-28], davon sechs Studien mit Daten zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln [15; 18; 23-25; 28] und neun Studien mit Daten zur allogenen Stammzelltransplantation [14; 16; 17; 19-22; 26; 27]. Bei den verbleibenden 15 Studien, die zwar eingeschlossen, jedoch nicht verwendet wurden [41-55], handelt es sich um Studien, die keine Daten zu OS oder PFS nach einem Jahr berichten und daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht für einen Vergleich mit ZUMA-1 verwendet werden können.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-29) 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.

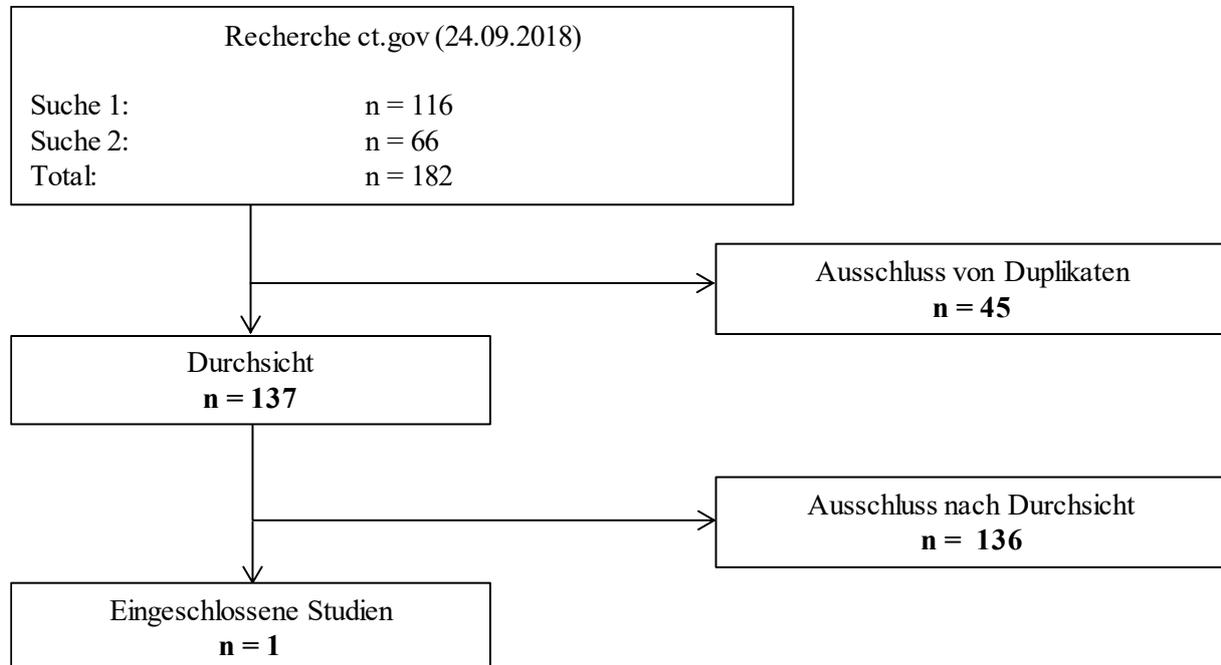


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – Suche nach weiteren Untersuchungen mit den Vergleichstherapien

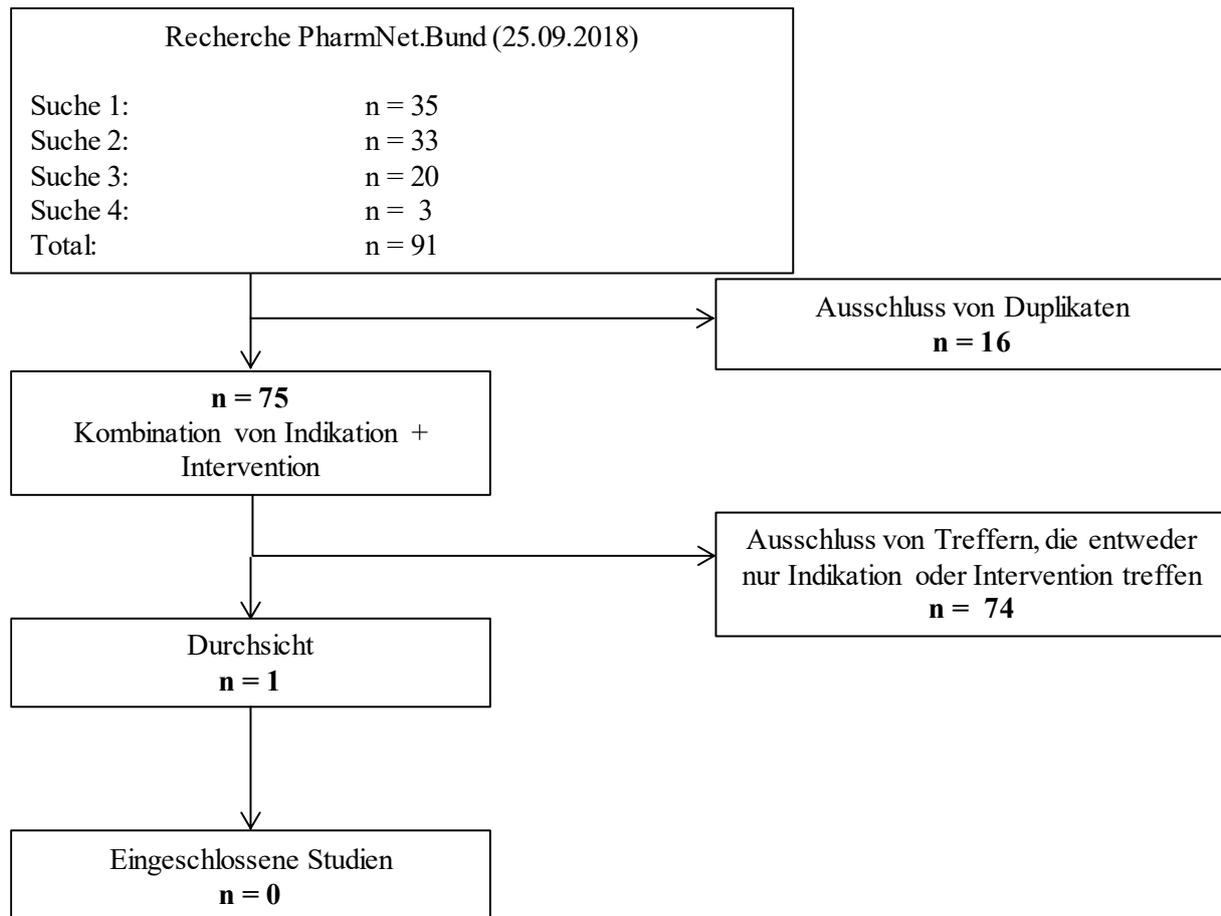


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der Recherche im Studienregister PharmNet.Bund – Suche nach weiteren Untersuchungen mit den Vergleichstherapien

Für die Suche im Register PharmNet.Bund mussten 3 Suchen zur Intervention und eine Suche zur Indikation durchgeführt werden. Alle Treffer wurden in einer Datenbank in Modul 5 abgelegt. Alle Treffer, die nicht den Interventions- und Indikationskriterien entsprachen, wurden ausgeschlossen. Es blieb nur ein Treffer übrig, der zwar den Suchkriterien, jedoch nicht den Einschlusskriterien entsprach. Dieser ist in Anhang 4-D als ausgeschlossen gelistet.

[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 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
ZUMA-1	clinicaltrials.gov [56] ICTRP [57] EU-CTR [58] PharmNet.Bund [59]	ja	ja	abgeschlossen
Studien mit den Vergleichstherapien				
NCT001193 92	clinicaltrials.gov [60]	nein	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die durch die Suche in Studienregistern eingeschlossene Studie [60] wird nicht für den historischen Vergleich verwendet, da die zur Studie gehörende Publikation [44] weder OS noch PFS nach einem Jahr berichtet.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle hat den Stand vom 25.09.2018.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-32: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ZUMA-1	ja	ja	nein	ja [61-63]	ja [56-59]	ja [64]
SCHOLAR-1 ^d	ja	ja	nein	ja [65-67]	nein	ja [68]
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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<p>darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Die gepoolte Analyse SCHOLAR-1 enthält keine mit Axi-Cel behandelten Patienten. Sie wurde dennoch im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA im Sinne einer historischen Kontrolle als relevant eingestuft.</p> <p>EMA = European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)</p>						

Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit den Vergleichstherapien

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel						
Aurer <i>et al.</i> , 2002	nein	nein	ja	nein	nein	ja [15]
Eyre <i>et al.</i> , 2016	nein	nein	ja	nein	nein	ja [18]
Olivieri <i>et al.</i> , 2005	nein	nein	ja	nein	nein	ja [23]
Pan <i>et al.</i> , 2002	nein	nein	ja	nein	nein	ja [24]
Pettengell <i>et al.</i> , 2012	nein	nein	ja	nein	nein	ja [25]
Wilder <i>et al.</i> , 2001	nein	nein	ja	nein	nein	ja [28]
Allogene Stammzelltransplantation						
Armand <i>et al.</i> , 2008	nein	nein	ja	nein	nein	ja [14]
Avivi <i>et al.</i> , 2014	nein	nein	ja	nein	nein	ja [16]
Bacher <i>et al.</i> , 2012	nein	nein	ja	nein	nein	ja [17]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Fenske <i>et al.</i> , 2016	nein	nein	ja	nein	nein	ja [19]
Ghobadi <i>et al.</i> , 2015	nein	nein	ja	nein	nein	ja [20]
Heinzelmann <i>et al.</i> , 2018	nein	nein	ja	nein	nein	ja [21]
Lazarus <i>et al.</i> , 2010	nein	nein	ja	nein	nein	ja [22]
Rigacci <i>et al.</i> , 2012	nein	nein	ja	nein	nein	ja [26]
van Kampen <i>et al.</i> , 2011	nein	nein	ja	nein	nein	ja [27]

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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ZUMA-1	Prospektive, offene, multizentrische, einarmige Phase-2-Studie	Patienten mit Chemotherapie-refraktärem aggressivem NHL (DLBCL, PMBCL und TFL)	ITT: 111 Patienten Intervention erhalten (mITT): 101 Patienten	Konditionierungsphase: Tag -5 Gabe von Axi-Cel: Tag 0 Hospitalisierung: mindestens 7 Tage Nachfolgende Studienvisiten: <ul style="list-style-type: none"> • Woche 2 • Woche 4 • Monat 2 • Monat 3 Follow-up: <ul style="list-style-type: none"> • Alle 3 Monate bis zu Monat 18 • Alle 6 Monate bis zu 5 Jahre • Anschließend jährlich für max. 15 Jahre 	23 Zentren in den USA, 1 Zentrum in Israel Start: 03/2015 Erhebung des primären Datenschnitts: 09/2017 Laufende Nachbeobachtung bis zu 15 Jahre	Primärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> • ORR Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • DOR • Bestes Ansprechen • PFS • OS • UEs • SUEs

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SCHOLAR-1*	Retrospektive, internationale Multi-Kohorten-Studie	Patienten mit Chemotherapie-refraktärem aggressivem NHL (DLBCL, PMBCL und TFL)	Daten kontrolliert von: 861 Patienten Davon auswertbar gemäß den Vorgaben für SCHOLAR-1: 636 Patienten ¹	Nicht zutreffend (retrospektive Studie)	Nicht zutreffend (retrospektive Studie)	Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • RR • CRR • OS

* Die gepoolte Analyse SCHOLAR-1 enthält keine mit Axi-Cel behandelten Patienten. Sie wurde dennoch im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA im Sinne einer historischen Kontrolle als relevant eingestuft.

¹ Durch den notwendigen Ausschluss der primär refraktären Patienten werden für die hier vorliegende Auswertung abweichend die Daten von insgesamt 456 Patienten analysiert.

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); NHL = Non-Hodgkin-Lymphom; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); TFL = transformiertes folliculäres Lymphom; (m)ITT = (modified) Intention to Treat; ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrage); DOR = Duration of Response (Dauer des Ansprechens); PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; RR = Response Rate (Ansprechrage); CRR = Complete Response Rate (Rate des vollständigen Ansprechens); EMA = European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)

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

In der nachfolgenden Tabelle 4-35 werden nur Populationen der Studien beschrieben, die für den historischen Vergleich verwendet wurden.

Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Für den historischen Vergleich verwendete Studien

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel						
Aurer <i>et al.</i> , 2002	Retrospektive Analyse	Patienten mit rezidiertem oder refraktärem NHL	IMVP (n = 28)	Nicht zutreffend	Kroatien April 1997 – Juni 2001	OS PFS ORR Sicherheit
Eyre <i>et al.</i> , 2016	Retrospektive Analyse	Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL	Pixantron (n = 90)	Nicht zutreffend	Vereinigtes Königreich April 2014 – Oktober 2015	OS PFS Sicherheit
Olivieri <i>et al.</i> , 2005	Einarmige Studie	Patienten mit einem aggressiven Lymphom nach Versagen einer alloSCT	R-CHOP + GM-CSF (n = 20)	Bis zu 4 21-Tage- Zyklen R-CHOP + GM-CSF oder 2 Zyklen R-CHOP + GM-CSF und 3 Zyklen RTX + GM-CSF Follow-up bis zu 51 Monate	Italien 1999 – 2002	OS PFS ORR Sicherheit
Pan <i>et al.</i> , 2002	Retrospektive Analyse	Patienten mit rezidiertem oder refraktärem aggressivem NHL nach ASCT	Rituximab (n = 17)	Nicht zutreffend	USA Januar 1997 – Februar 2000	OS PFS ORR UEs

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Pettengell <i>et al.</i> , 2012	Multizentrische, offene randomisierte Phase-3-Studie	Erwachsene Patienten mit aggressivem <i>de novo</i> oder transformiertem NHL und einem Rezidiv nach zwei oder mehr vorhergehenden Chemotherapie-Regimen	Pixantron (n = 70)	Bis zu 6 28-Tage-Zyklen 18 Monate Follow-up	Europa, Indien, Russland, Südamerika, Vereinigtes Königreich und USA Oktober 2004 – August 2008	CR OS PFS ORR
Wilder <i>et al.</i> , 2001	Einarmig, Phase 2	Patienten mit rezidiviertem NHL	EPOCH (n = 93)	Im Median 3 6-Tage-Zyklen 8 Jahre Follow-up	USA August 1993 – Oktober 1996	OS ORR EFS Sicherheit
Allogene Stammzelltransplantation						
Armand <i>et al.</i> , 2008	Retrospektive Analyse	Erwachsener Patienten mit HD oder NHL (beschränkt auf indolentes B-Zell-NHL, aggressives B-Zell-NHL oder Mantelzell-Lymphom)	AlloSCT mit RIC (n = 87)	Nicht zutreffend	USA Juli 2000 – Juli 2006	OS PFS CIP NRM

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Avivi <i>et al.</i> , 2014	Retrospektive Analyse	Patienten mit rezidiertem DLBCL	URD-alloSCT (n = 172) sib-alloSCT (n = 301)	Nicht zutreffend	Europa 2000 – 2007	OS PFS ORR GVHD NRM
Bacher <i>et al.</i> , 2012	Retrospektive Analyse	Erwachsene Patienten mit einem primären Induktionsversagen oder Rezidiv des DLBCL, die bereits eine erste allogene T-Zelltransplantation von HLA- übereinstimmenden verwandten oder nicht verwandten Spendern erhalten haben	AlloSCT MAC (n = 165) RIC (n = 143) NMAC (n = 88)	Nicht zutreffend	USA 2000 – 2009	OS PFS NRM aGVHD cGVHD Transplantationsrate Rezidiv/Progression
Fenske <i>et al.</i> , 2016	Retrospektive Analyse	Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL mit einem Rezidiv nach einer ASCT	AlloSCT (n = 503)	Nicht zutreffend	USA 2000 – 2012	OS PFS NRM Progression/Rezidiv
Ghobadi <i>et al.</i> , 2015	Retrospektive Analyse	Patienten mit früh rezidiertem oder refraktärem DLBCL	AlloSCT (n = 42)	Nicht zutreffend	USA Januar 1997 – Dezember 2010	OS PFS CIR NRM

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Heinzelmann <i>et al.</i> , 2018	Retrospektive Analyse	Patienten mit TFL	AlloSCT (n = 33)	Nicht zutreffend	Deutschland 1998 – 2008	OS EFS NRM
Lazarus <i>et al.</i> , 2010	Retrospektive Analyse	Patienten mit DLBCL	AlloSCT (n = 79)	Nicht zutreffend	USA Januar 1995 – Dezember 2003	OS PFS TRM GVHD Progression/Rezidiv
Rigacci <i>et al.</i> , 2012	Retrospektive Analyse	DLBCL-Patienten mit einem Rezidiv nach einer ASCT	AlloSCT (n = 165)	Nicht zutreffend	Italien 1995 – 2008	OS PFS ORR GVHD
van Kampen <i>et al.</i> , 2011	Retrospektive Analyse	DLBCL-Patienten mit einem Rezidiv nach einer ASCT	AlloSCT (n = 101)	Nicht zutreffend	Europa 1997 – 2006	OS PFS NRM RR
<p>RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); NHL = Non-Hodgkin-Lymphom; IMVP = Ifosfamide, Methotrexate, and Etoposide (Ifosfamid, Methotrexat und Etoposid); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrage); DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); alloSCT = Allogeneic Stem Cell Transplantation (allogene Stammzelltransplantation); R-CHOP = Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin (Oncovin®) und Predniso(lo)n; GM-CSF = Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor); RTX = Rituximab; ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation); UE = unerwünschtes Ereignis; CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); EPOCH = Etoposide, Doxorubicin, and Vincristine with Cyclophosphamide and Prednisone (Etoposid, Doxorubicin und Vincristin mit Cyclophosphamid und Prednison); EFS = Event-Free Survival (ereignisfreies Überleben); HD = Hodgkin Disease (Hodgkin-Lymphom); RIC = Reduced Intensity Conditioning (Konditionierung von reduzierter Intensität); CIP = Cumulative Incidence of Progression (kumulative Inzidenz der Progression); NRM = Non-Relapse Mortality (rezidivfreie Mortalität); URD = Unrelated Donor (nicht verwandter Spender);</p>						

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>sib = Sibling (Geschwisterteil als Spender); GVHD = Graft-versus-host-disease; HLA = humanes Leukozyten-Antigen; MAC = Myeloablative Conditioning (myeloablative Konditionierung); NMAC = Non-Myeloablative Conditioning (nichtmyeloablative Konditionierung); aGVHD = akute Graft-versus-host-disease; cGVHD = chronische Graft-versus-host-disease; CIR = Cumulative Incidence of Relapse (kumulative Inzidenz des Rezidivs); TFL = transformiertes folliculäres Lymphom; TRM = Treatment-Related Mortality (behandlungsbedingte Mortalität); RR = Response Rate (Ansprechrage)</p>						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ZUMA-1	Einzelinfusion Axi-Cel Ca. 68 ml für eine Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19- CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht), mit einem Maximum von 2×10^8 Anti-CD19- CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht.	---	Die Patienten wurden einer Leukapharese unterzogen. Im Anschluss erfolgte eine Chemotherapie zur Lymphodepletion (Cyclophosphamid 500 mg/m^2 i. v. und Fludarabin 30 mg/m^2 i. v.).
SCHOLAR-1*	Nicht zutreffend (retrospektive Studie)	---	Die Patienten wurden gemäß der zur Zeit der Erhebung bestmöglichen Therapie behandelt.
* Die gepoolte Analyse SCHOLAR-1 enthält keine mit Axi-Cel behandelten Patienten. Sie wurde dennoch im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA im Sinne einer historischen Kontrolle als relevant eingestuft. CAR = chimärer Antigen-Rezeptor			

In der nachfolgenden Tabelle 4-37 werden nur Interventionen der Studien beschrieben, die für den historischen Vergleich verwendet wurden.

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – Für den historischen Vergleich verwendete Studien

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel			
Aurer <i>et al.</i> , 2002	Ifosfamid 1 000 mg/m ² an Tag 1 – 5, Methotrexat 30 mg/m ² IV an Tag 3 und 10, Etoposid 100 mg/m ² i. v. an Tag 1 – 3 und Uromitexan (250 mg/m ²) dreimal täglich während der Behandlung mit Ifosfamid Die Zyklen wurden alle 3 bis 4 Wochen wiederholt (die Gesamtzahl der Zyklen wurden patientenindividuell bestimmt).		<p>Patienten wurden angehalten, prophylaktisch Antibiotika und Antimykotika zu verwenden. Patienten mit vorangegangenen neutropenischem Fieber oder Infektionen erhielten prophylaktisch Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF 300 µg s. c. täglich) ab Tag 11 bis zur Normalisierung der Neutrophilenzahl.</p> <p>Nach der IMVP-Therapie konnten sich Patienten, die jünger als 60 Jahre alt waren und keine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben sowie einen Performance-Status von 0 – 2 aufwiesen, einer ASCT unterziehen. Patienten mit einer vollständigen Remission nach IMVP erhielten CY und G-CSF, während die übrigen Patienten Mini-BEAM (Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan) zur Stammzellmobilisierung erhielten.</p> <p>Nach der Behandlung mit IMVP erhielten 3 Patienten mit Rezidiv nach der ASCT eine alloSCT. Die Konditionierung wurde mit CY und Ganzkörperbestrahlung durchgeführt. Patienten, die nach IMVP in partieller Remission waren oder vor IMVP eine große Tumormasse (> 5 cm) aufwiesen, erhielten eine Strahlentherapie im betroffenen Bereich. Lymphknotenbereiche mit aktivem Tumor oder vorheriger großer Tumormasse wurden mit 36 Gy aus einer Kobaltquelle bestrahlt. Die Bestrahlung wurde nach der hämatopoetischen Genesung nach der Transplantation durchgeführt. Patienten in kompletter Remission nach IMVP, die für eine Transplantation nicht geeignet waren, wurden wie beschrieben bestrahlt und erhielten keine weitere Behandlung bis zum Rezidiv.</p>
Eyre <i>et al.</i> , 2016	1 – 6 3-Wochen-Zyklen Pixantron 50 mg/m ² an den Tagen 1, 8 und 15 jedes Zyklus		Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Olivieri <i>et al.</i> , 2005	CY 750 mg/m ² , Doxorubicin 50 mg/m ² und Vincristin 1,4 – 2 mg/m ² an Tag 4 und Prednison 40 mg/m ² /Tag von Tag 4 bis 7 RTX 375 mg/m ² an Tag 1 und 14 in jedem CHOP-Zyklus GM-CSF 150 µg/Tag von Tag 5 bis 14		Patienten mit CR wurden nicht weiter behandelt. Patienten mit PR wurden nach Maßgabe ihres behandelnden Arztes weiter behandelt (inklusive lokaler Radiotherapie und alloSCT).
Pan <i>et al.</i> , 2002	Rituximab 375 mg/m ² pro Woche für 4 Wochen Responder, die später ein Rezidiv erlitten, wurden für eine erneute Behandlung mit Rituximab (375 mg/m ²) für 4 zusätzliche Dosen in Betracht gezogen.		Bei 2 Patienten ging die Behandlung von Rituximab mit einer kurzen Steroidbehandlung (5 – 10 Tage) vor der Antikörperinfusion einher.
Pettengell <i>et al.</i> , 2012	Bis zu 6 Zyklen 85 mg/m ² Pixantrondimaleat (entsprechend 50 mg/m ² Pixantron) an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus Bei Patienten mit Neutropenie während der Behandlung war eine Dosisreduktion erlaubt.		Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
Wilder <i>et al.</i> , 2001	Mehrere Zyklen EPOCH: Etoposid 50 mg/m ² /Tag, Vincristin 0,4 mg/m ² /Tag und Doxorubicin 10 mg/m ² /Tag an Tag 1, 2, 3 und 4 CY 750 mg/m ² an Tag 5 Prednison 100 mg/Tag an Tag 1, 2, 3, 4, 5 und 6		In der initialen Kohorte von 49 Patienten erfolgte die Gabe von Filgrastim nach Ermessen des Prüfarztes und wurde als sekundäre Prophylaxe oder Behandlung einer Neutropenie angewendet. Aufgrund der hohen Inzidenz von Grad 4 Neutropenien wurde das Protokoll im Oktober 1995 angepasst, um Filgrastim als primäre Prophylaxe für alle Patienten aufzunehmen. Die Gabe von Filgrastim wurde in Dosen von 300 µg (für Patienten < 60 kg) bzw. 480 µg (für Patienten ≥ 60 kg) s. c. an Tag 6 bis 8 jedes Zyklus begonnen und so lange gegeben, bis eine absolute Neutrophilenzahl von 10.000/µl erreicht wurde.
Allogene Stammzelltransplantation			
Armand <i>et al.</i> , 2008	Busulfan (0,8 mg/kg/Tag i. v. für 4 Tage) und Fludarabin (30 mg/m ² /Tag i. v. für 4 Tage) an den Tag -5 bis -2 Stammzellen aus peripherem Blut (mittlere Dosis 7,5 × 10 ⁶ CD34 ⁺ -Zellen/kg) (bei 2 Patienten aus Knochenmark) an Tag 0		Die meisten Patienten erhielten eine GVHD-Prophylaxe, bestehend aus Tacrolimus + Sirolimus ± niedrig dosiertem Methotrexat.

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>		
Avivi <i>et al.</i> , 2014	sib-alloSCT (Art des Transplantats: 20 % BM, 80 % PBSC) URD-alloSCT (Art des Transplantats: 23 % BM, 77 % PBSC)			sib-alloSCT	URD-alloSCT
			<i>Ex vivo</i> T-Zell-Depletion <i>In vivo</i> Alemtuzumab ATG oder ALG	12 % 12 % 15 %	5 % 20 % 46 %
			<u>GVHD-Prophylaxe</u> CYA/MTX CYA alleine CYA/MMF andere	42 % 27 % 16 % 15 %	38 % 22 % 27 % 13 %
Bacher <i>et al.</i> , 2012	<u>MAC</u> Eingesetzte Regime: CY/TBI (55 %), BU/CY (23 %), BU/MEL (4 %), FLU/MEL (2 %), FLU/BU (9 %), MEL 200 (1 %), andere (7 %) Quelle des Transplantats: BM (28 %), PBSC (72 %) TBI während der Konditionierung: 55 %	<u>RIC</u> Eingesetzte Regime: BU/CY (niedrig dosiert) (1 %), FLU/MEL (niedrig dosiert) (31 %), FLU/BU (niedrig dosiert) (34 %), CY/VP16 ± BU (8 %), FLU/ATG (1 %), BEAM oder vergleichbar (12 %), TBI-basierte RIC (2 %), TBI-Niedrigdosis-RIC (5 %), andere (6 %) Quelle des Transplantats: BM (20 %), PBSC (80 %) TBI während der Konditionierung: 10 % <u>NMAC</u> Eingesetzte Regime: TBI-basiert (5 %), TBI (niedrig dosiert) (33 %), FLU/CY (48 %), andere (15 %) Quelle des Transplantats: BM (15 %), PBSC (85 %)	<u>GVHD-Prophylaxe</u> FK506 + MTX ± andere FK506 ± andere CsA + MTX ± andere CsA ± andere		

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
		TBI während der Konditionierung: 38 %	
Fenske <i>et al.</i> , 2016	<u>Konditionierung</u> MAC: 25 % RIC: 75 % Zusätzlich TBI: 8 % Zusätzlich ATG: 22 % Zusätzlich Alemtuzumab: 1 % <u>Spender</u> HLA-identische Geschwister: 50 % Nicht verwandt, hohe HLA-Übereinstimmung: 23 % Nicht verwandt, partielle HLA-Übereinstimmung: 26 % <u>Transplantat</u> BM: 9 % PBSC: 91 %		<u>GVHD-Prophylaxe</u> CNI + MMF ± andere: 36 % CNI + MTX ± andere (außer MMF): 43 % CNI + andere (außer MTX, MMF): 13 % Andere: 1 % Ohne: 7 %
Ghobadi <i>et al.</i> , 2015	<u>Konditionierung</u> TBI/CY: 69 % BU/CY: 19 % Andere: 12 % <u>Spender</u> MRD: 71 % MUD: 29 %		Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Heinzelmann <i>et al.</i> , 2018	<u>Konditionierung</u> MAC (27 %): TBI \geq 8 Gy, BU \geq 14 mg/kg, CY \geq 120 mg/m ² und/oder MEL \geq 200 mg/m ² RIC (73 %): TBI < 8 Gy, BU < 8 mg/kg, CY < 120 mg/m ² und/oder MEL < 200 mg/m ² <u>Spender</u> Vollständige HLA-Übereinstimmung: 85 % Partielle HLA-Übereinstimmung: 15 % <u>Transplantat</u> BM: 6 % PBSC: 94 %		Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
Lazarus <i>et al.</i> , 2010	<u>Konditionierung</u> TBI/CY: 52 % BU/CY: 30 % Andere: 18 % Zusätzlich TBI: 58 % <u>Spender</u> HLA-identische Geschwister: 100 % <u>Transplantat</u> BM: 37 % PBSC: 63 %		<u>GVHD-Prophylaxe</u> MTX + CsA \pm andere: 58 % CsA \pm andere: 23 % FK506 \pm andere: 17 % Ohne: 2 %
Rigacci <i>et al.</i> , 2012	<u>Konditionierung</u> MAC (TBI, BU-enthaltende Regime oder Thiotepa-enthaltende Regime): 30 % NMAC oder RIC (TBI, FLU-enthaltende Regime, Thiotepa-enthaltende Regime oder BU-enthaltende Regime): 70 % <u>Spender</u> HLA-identische Geschwister: 65 % Nicht verwandt: 35 %		<u>GVHD-Prophylaxe</u> Ciclosporin + Methotrexat Ciclosporin + Methotrexat + ATG Ciclosporin Ciclosporin + Mycophenolat Ciclosporin + Mycophenolat + Anti-CD52 Andere

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. <i>Vorbereitung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	<p><u>Transplantat</u> BM: 16 % PBSC: 81 % Beides: 1 % Nabelschnur: 2 %</p> <p>HLA-identische Geschwister: 1. Infusion: 5 x 10⁶ CD3/kg, 2. Infusion 1 x 10⁷ CD3/kg, 3. Infusion 5 x 10⁷ CD3/kg und 4. Infusion 1 x 10⁸ CD3/kg</p> <p>Nicht verwandt: 1. Infusion 5 x 10⁵ CD3/kg, 2. Infusion 1 x 10⁶ CD3/kg, 3. Infusion 5 x 10⁶ CD3/kg und 4. Infusion 1 x 10⁷ CD3/kg</p>		
<p>van Kampen <i>et al.</i>, 2011</p>	<p><u>Konditionierung</u> MAC: 37 %, davon: CY + TBI ± Etoposid: 54 % BU/CY: 13 % BEAM: 6 % Andere: 27 %</p> <p>RIC: 63 %, davon: FLU/MEL: 23 % FLU/BU: 23 % FLU/CY ± Thiotepa: 25 % Andere nicht TBI-basiert: 5 % CY/Thiotepa: 10 % FLU + niedrig dosierte TBI: 9 % Andere TBI-basiert: Nicht angegeben</p> <p><u>Spender</u> HLA-identische Geschwister: 71 % Nicht verwandt, mit HLA-Übereinstimmung: 29 %</p>		<p><u>GVHD-Prophylaxe</u> CsA + MMF: 5 % MTX: 42 % CsA: 39 % Andere: 15 %</p> <p>Zusätzliche Therapie mit ATG (Standarddosis, 10 mg/kg täglich für 4 Tage) oder ALG (2 bis 2,5 mg/kg täglich für 4 Tage): 27 %</p> <p><i>In-vivo</i>-T-Zell-Depletion mit Alemtuzumab (20 mg/Tag für 5 Tage): 18 %</p>

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	<u>Transplantat</u> BM: 25 % PBSC: 75 %		
<p>i. v. = intravenös; G-CSF = Granulocyte Colony-Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor); s. c. = subkutan; IMVP = Ifosfamide, Methotrexate, and Etoposide (Ifosfamid, Methotrexat und Etoposid); ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation); CY = Cyclophosphamid; BEAM=Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; alloSCT = Allogeneic Stem Cell Transplantation (allogene Stammzelltransplantation); RTX = Rituximab; GM-CSF = Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor); CHOP = Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin (Vincristine), and Prednisone (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison); CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); PR = Partial Response (partielleres Ansprechen); EPOCH = Etoposide, Doxorubicin, and Vincristine with Cyclophosphamide and Prednisone (Etoposid, Doxorubicin und Vincristin mit Cyclophosphamid und Prednison); GVHD = Graft-versus-Host Disease; sib = Sibling (Geschwisterteil als Spender); URD = Unrelated Donor (nicht verwandter Spender); BM = Bone Marrow (Knochenmark); PBSC = Peripheral Blood Stem Cells (Stammzellen aus peripherem Blut); ATG = Antithymozyten-Globulin; ALG = Antilymphozyten-Globulin; CYA = Cytarabin A; MTX = Methotrexat; MMF = Mycophenolatmofetil; MAC = Myeloablative Conditioning (myeloablative Konditionierung); TBI = Total Body Irradiation (Ganzkörperbestrahlung); BU = Busulfan; MEL = Melphalan; FLU = Fludarabin; RIC = Reduced Intensity Conditioning (Konditionierung von reduzierter Intensität); VP16 = Etoposid; NMAC = Non-Myeloablative Conditioning (nichtmyeloablative Konditionierung); FK506 = Tacrolimus; CsA = Ciclosporin A; HLA = humanes Leukozyten-Antigen; CNI = Calcineurin-Inhibitor; MRD = Matched Related Donor (übereinstimmender verwandter Spender); MUD = Matched Unrelated Donor (übereinstimmender nicht verwandter Spender)</p>			

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

	Kohorte 1 N = 77	Kohorte 2 N = 24	Gesamt N = 101
Alter in Jahren			
Mittelwert (SD)	57,4 (10,6)	53,0 (15,5)	56,3 (12,0)
Median (Min; Max)	58,0 (25; 76)	57,0 (23; 76)	58,0 (23; 76)
Alter in Jahren, n (%)			
< 65 Jahre	60 (78)	17 (71)	77 (76)
≥ 65 Jahre	17 (22)	7 (29)	24 (24)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	50 (65)	18 (75)	68 (67)
Weiblich	27 (35)	6 (25)	33 (33)
Ethnie, n (%)			
Hispanisch oder Latino	16 (21)	2 (8)	18 (18)
Nicht hispanisch oder Latino	61 (79)	22 (92)	83 (82)
Rasse, n (%)			
Asiatisch	1 (1)	3 (13)	4 (4)
Schwarz oder afro-amerikanisch	3 (4)	1 (4)	4 (4)
Weiß	71 (92)	19 (79)	90 (89)
Andere	2 (3)	1 (4)	3 (3)
Land, n (%)			
USA	77 (100)	23 (96)	100 (99)
Israel	0 (0)	1 (4)	1 (1)
ECOG-PS, n (%)			
0	28 (36)	14 (58)	42 (42)
1	49 (64)	10 (42)	59 (58)
Lymphomentität, n (%) (nach Beurteilung des Prüfarztes)			
DLBCL	77 (100)	0 (0)	77 (76)
PMBCL	0 (0)	8 (33)	8 (8)
TFL	0 (0)	16 (67)	16 (16)
Erkrankungssubtyp, n (%)			
DLBCL, nicht weiter spezifiziert	75 (97)	0 (0)	75 (74)
DLBCL assoziiert mit chronischer Entzündung	1 (1)	0 (0)	1 (1)

	Kohorte 1 N = 77	Kohorte 2 N = 24	Gesamt N = 101
Primär mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	0 (0)	8 (33)	8 (8)
Zu DLBCL transformiertes follikuläres Lymphom	0 (0)	16 (67)	16 (16)
Andere	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Lymphomentität, n (%) (zentrale Beurteilung)			
DLBCL	63 (82)	6 (25)	69 (68)
PMBCL	0 (0)	4 (17)	4 (4)
TFL	0 (0)	9 (38)	9 (9)
Andere	1 (1)	1 (4)	2 (2)
CD19 positiv, n (%)			
n	63	19	82
Ja	56 (73)	18 (75)	74 (73)
Nein	7 (9)	1 (4)	8 (8)
CD19 H-Score			
n	63	19	82
Mittelwert (SD)	184,6 (103,9)	196,6 (99,4)	187,4 (102,4)
Median (Min; Max)	210,0 (0; 300)	250,0 (0; 300)	210,0 (0; 300)
Erkrankungsstadium, n (%)			
I	2 (3)	2 (8)	4 (4)
II	8 (10)	3 (13)	11 (11)
III	20 (26)	8 (33)	28 (28)
IV	47 (61)	11 (46)	58 (57)
Vorhandensein von B-Symptomen¹, n (%)			
Ja	7 (9)	2 (8)	9 (9)
Nein	70 (91)	22 (92)	92 (91)
S (Beteiligung der Milz), n (%)			
Ja	16 (21)	0 (0)	16 (16)
Nein	61 (79)	24 (100)	85 (84)
E (extranodale Erkrankung), n (%)			
Ja	54 (70)	16 (67)	70 (69)

	Kohorte 1 N = 77	Kohorte 2 N = 24	Gesamt N = 101
Nein	23 (30)	8 (33)	31 (31)
X (große Tumormasse), n (%)			
Ja	14 (18)	3 (13)	17 (17)
Nein	63 (82)	21 (88)	84 (83)
Knochenmark-beurteilung zu Studienbeginn, n (%)			
Negativ	65 (84)	18 (75)	83 (82)
Positiv	8 (10)	3 (13)	11 (11)
Nicht beurteilt	4 (5)	3 (13)	7 (7)
IPI, n (%)			
0	3 (4)	1 (4)	4 (4)
1	13 (17)	10 (42)	23 (23)
2	24 (31)	2 (8)	26 (26)
3	23 (30)	7 (29)	30 (30)
4	14 (18)	4 (17)	18 (18)
Therapierefraktärität, n (%)			
Gegenüber der Erstlinien-Therapie	2 (3)	0 (0)	2 (2)
Gegenüber ≥ 2 Therapielinien	59 (77)	19 (79)	78 (77)
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	16 (21)	5 (21)	21 (21)
Vorangegangene ASCT, n (%)			
Ja	18 (23)	7 (29)	25 (25)
Nein	59 (77)	17 (71)	76 (75)
Anzahl der vorangegangenen Chemotherapie-Regime, n (%)			
1	2 (3)	0 (0)	2 (2)
2	26 (34)	3 (13)	29 (29)
3	22 (29)	8 (33)	30 (30)
4	20 (26)	8 (33)	28 (28)
5	4 (5)	2 (8)	6 (6)
> 5	3 (4)	3 (13)	6 (6)

	Kohorte 1 N = 77	Kohorte 2 N = 24	Gesamt N = 101
Vorherige Therapie mit Anti-CD20 monoklonalen Antikörpern, n (%)			
Ja	77 (100)	24 (100)	101 (100)
Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen, n (%)			
Ja	77 (100)	24 (100)	101 (100)
Vorherige Platin-basierte Therapie, n (%)			
Ja	68 (88)	21 (88)	89 (88)
Nein	9 (12)	3 (13)	12 (12)
Ansprechen auf das letzte Chemotherapie-Regime (für Patienten ohne Rezidiv nach ASCT), n (%)			
n	61	19	80
SD	10 (16)	4 (21)	14 (18)
PD	51 (84)	15 (79)	66 (83)
Tumorlast (SPD) (mm²)²			
Mittelwert (SD)	4937,4 (4050,1)	5354,8 (5347,9)	5036,6 (4367,7)
Median (Min; Max)	3897,0 (171; 19 201)	3173,5 (732; 23 297)	3723,0 (171; 23 297)
<p>¹ Unter B-Symptomen werden systemische Symptome wie z. B. Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und Fieber verstanden.</p> <p>² gemessen anhand der SPD aller Zielläsionen zu Studienbeginn</p> <p>Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten.</p> <p>mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der mit Axi-Cel behandelten Patienten; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); Min = Minimum; Max = Maximum; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom); TFL = transformiertes folliculäres Lymphom; CD = Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppe); IPI = Internationaler Prognostischer Index; ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation); SD = Stable Disease (stabile Erkrankung); PD = Progressive Disease (progrediente Erkrankung); SPD = Sum of Products of Diameters (Summe der Produkte der Durchmesser)</p>			

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen¹ (SCHOLAR-1, SCHOLAR-Evaluable-Set ohne primär refraktäre Patienten)

	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
Art der Datenquelle, n (%)					
Klinische Studie	122 (100)	107 (100)	0 (0)	0 (0)	229 (50,2)
Retrospektive Datenbank	0 (0)	0 (0)	62 (100)	165 (100)	227 (49,8)
Region, n (%)					
Nordamerika	0 (0)	107 (100)	62 (100)	165 (100)	334 (73,2)
Europa	122 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	122 (26,8)
Geschlecht, n (%)					
Männlich	82 (67,2)	64 (59,8)	37 (59,7)	105 (63,6)	288 (63,2)
Weiblich	40 (32,8)	43 (40,2)	25 (40,3)	60 (36,4)	168 (36,8)
Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Feststellung der Therapierefraktärität					
Median (Q1; Q3)	54,0 (43,0; 60,0)	54,8 (46,8; 59,2)	61,0 (49,0; 67,0)	56,0 (47,0; 65,0)	56,0 (46,0; 62,0)
Min; Max	19; 65	24; 70	21; 80	20; 81	19; 81
ECOG-PS, n (%)					
0 – 1	105 (86,1)	100 (93,5)	45 (72,6)	69 (41,8)	319 (70)
2 – 4	15 (12,3)	7 (6,5)	14 (22,6)	16 (9,7)	52 (11,4)
Nicht verfügbar oder fehlt	2 (1,6)	0 (0)	3 (4,8)	80 (48,5)	85 (18,6)

	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
IPI, n (%)					
Niedriges Risiko (0 – 1)	41 (33,6)	40 (37,4)	13 (21)	8 (4,8)	102 (22,4)
Niedrig-intermediäres Risiko (2)	35 (28,7)	33 (30,8)	18 (29)	12 (7,3)	98 (21,5)
Hoch-intermediäres bis hohes Risiko (≥ 3)	39 (32)	34 (31,8)	31 (50)	38 (23)	142 (31,1)
Fehlt oder unvollständig erhoben	7 (5,7)	0 (0)	0 (0)	107 (64,8)	114 (25)
Erkrankungsstadium, n (%)					
I – II	40 (32,8)	35 (32,7)	11 (17,7)	30 (18,2)	116 (25,4)
III – IV	81 (66,4)	72 (67,3)	50 (80,6)	135 (81,8)	338 (74,1)
Fehlt	1 (0,8)	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)	2 (0,4)
Anzahl der Chemotherapie-Regime					
Median (Q1; Q3)	3 (3,0; 3,0)	6,0 (4,0; 8,0)	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)
Min; Max	3; 3	2; 26	2; 8	3; 5	2; 26
Therapierefraktärität, n (%)					
Refraktär auf ≥ 2 Therapielinien	78 (63,9)	46 (43)	42 (67,7)	149 (90,3)	315 (69,1)
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	44 (36,1)	61 (57)	20 (32,3)	16 (9,7)	141 (30,9)
Jemals primär refraktär, n (%)					
Ja	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	76 (46,1)	77 (16,9)
Nein	122 (100)	106 (99,1)	62 (100)	89 (53,9)	379 (83,1)
Refraktär auf jegliche zwei aufeinanderfolgenden Therapielinien, n (%)					
Ja	35 (28,7)	4 (3,7)	33 (53,2)	124 (75,2)	196 (43)
Nein	87 (71,3)	103 (96,3)	29 (46,8)	41 (24,8)	260 (57)
ASCT zu jeder Zeit nach Feststellung der Therapierefraktärität, n (%)					
Ja	72 (59)	1 (0,9)	9 (14,5)	41 (24,8)	123 (27)
Nein	50 (41)	106 (99,1)	53 (85,5)	124 (75,2)	333 (73)

	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
Lymphomentität, n (%)					
DLBCL	122 (100)	86 (80,4)	57 (91,9)	126 (76,4)	391 (85,7)
PMBCL	0 (0)	5 (4,7)	0 (0)	2 (1,2)	7 (1,5)
TFL	0 (0)	15 (14)	0 (0)	5 (3)	20 (4,4)
Andere, unbekannt oder fehlt	0 (0)	1 (0,9)	5 (8,1)	32 (19,4)	38 (8,3)
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse SCHOLAR-1, Tabelle 1 [67])					
¹ Die gepoolte Analyse SCHOLAR-1 enthält keine mit Axi-Cel behandelten Patienten. Sie wurde dennoch im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA im Sinne einer historischen Kontrolle als relevant eingestuft.					
Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten.					
N = Anzahl der Patienten, welche die Kriterien des SCHOLAR-Evaluable-Sets erfüllen (ohne primär refraktäre Patienten); n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; Min = Minimum; Max = Maximum; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI = Internationaler Prognostischer Index; ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation); DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom); TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; EMA = European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)					

In der nachfolgenden Tabelle 4-40 werden nur Populationen der Studien beschrieben, die für den historischen Vergleich verwendet wurden.

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen – Für den historischen Vergleich verwendete Studien

Studie Gruppe	N	Alter Median, Jahre (Spanne)	Geschlecht Männlich, %	Performance- Status
Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel				
Aurer <i>et al.</i> , 2002	Gesamt: 28 Patienten (davon für den historischen Vergleich verwendet: 14 Patienten mit LBCL)	47 (15 – 68) gesamt	n. a.	n. a.
Eyre <i>et al.</i> , 2016	Gesamt: 90 Patienten mit DLBCL	66 (20 – 86) gesamt	66 %	ECOG 0 – 1: 46 % gesamt ECOG 1 – 2: 70 % gesamt ECOG 2 – 4: 54 % gesamt

Studie Gruppe	N	Alter Median, Jahre (Spanne)	Geschlecht Männlich, %	Performance-Status
Olivieri <i>et al.</i> , 2005	Gesamt: 20 Patienten (davon für den historischen Vergleich verwendet: 14 Patienten mit DLBCL)	48 (28 – 69) gesamt	30 % gesamt	ECOG 0 – 2: 85 % gesamt 3 – 4: 15 % gesamt
Pan <i>et al.</i> , 2002	Gesamt: 17 Patienten (davon für den historischen Vergleich verwendet: 13 Patienten mit DLBCL)	54 (31 – 68) gesamt	82 % gesamt	n. a.
Pettengell <i>et al.</i> , 2012	Gesamt: 140 Patienten, davon wurden 70 Patienten mit Pixantron behandelt (davon für den historischen Vergleich verwendet: 64 Patienten mit aggressivem BCL)	60 (18 – 80) Pixantron	61 % gesamt	ECOG 1 – 2: 63 % Pixantron
Wilder <i>et al.</i> , 2001	Gesamt: 93 Patienten (davon für den historischen Vergleich verwendet: 51 Patienten mit DLBCL)	63 (31 – 81) gesamt	56 % gesamt	ECOG 0: 38% gesamt ECOG 1: 54% gesamt ECOG ≥ 2: 9 % gesamt
Allogene Stammzelltransplantation				
Armand <i>et al.</i> , 2008	Gesamt: 51 Patienten mit NHL davon 23 Patienten mit aggressivem B-Zell NHL (davon für den historischen Vergleich verwendet: 10 Patienten mit DLBCL, 13 Patienten mit TFL)	51 (34 – 64) gesamt	n. a.	n. a.
Avivi <i>et al.</i> , 2014	Gesamt: 473 Patienten mit DLBCL	46 (18 – 69) gesamt	60 % gesamt	ECOG > 2/Karnofsky < 80: 11% gesamt
Bacher <i>et al.</i> , 2012	Gesamt: 396 Patienten mit DLBCL	54 (18 – 69) gesamt	57 % gesamt	39 % gesamt
Fenske <i>et al.</i> , 2016	Gesamt: 503 Patienten mit DLBCL	52 (19 – 72) gesamt	61 % gesamt	Karnofsky 80 – 100: 78 % gesamt < 80: 10 % gesamt Ohne Angabe: 12 %

Studie Gruppe	N	Alter Median, Jahre (Spanne)	Geschlecht Männlich, %	Performance-Status
Ghobadi <i>et al.</i> , 2015	Gesamt: 121 Patienten mit DLBCL (davon für den historischen Vergleich verwendet: 42 Patienten mit alloSCT)	42 (21 – 60) alloSCT	58 % gesamt	n. a.
Heinzelmann <i>et al.</i> , 2018	Gesamt: 33 Patienten mit TFL	51 (34 – 66) gesamt	70 % gesamt	n. a.
Lazarus <i>et al.</i> , 2010	Gesamt: 916 Patienten mit DLBCL (davon für den historischen Vergleich verwendet: 79 Patienten mit alloSCT)	46 (21 – 59) alloSCT	58 % gesamt	Karnofsky < 90: 44 % alloSCT
Rigacci <i>et al.</i> , 2012	Gesamt: 165 Patienten mit DLBCL	43 (16 – 65) gesamt	55 % gesamt	n. a.
van Kampen <i>et al.</i> , 2011	Gesamt: 101 Patienten mit DLBCL	46 (18 – 66) gesamt	56 % gesamt	ECOG < 2: 2 % gesamt
Hinweis: Die Angabe „gesamt“ verweist darauf, dass sich die jeweilige Angabe auf die gesamte in der Publikation angegebene Population bezieht. N = Anzahl der Patienten in der Studie; LBCL = Large B-Cell Lymphoma (großzelliges B-Zell-Lymphom); n. a. = nicht angegeben; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; BCL = B-Cell Lymphoma (B-Zell-Lymphom); NHL = Non-Hodgkin-Lymphom; TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; alloSCT = Allogeneic Stem Cell Transplantation (allogene Stammzelltransplantation)				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

ZUMA-1

ZUMA-1 ist eine prospektive, offene, multizentrische einarmige Phase-2-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei Patienten mit Chemotherapie-refraktärem aggressivem NHL – spezifisch der Entitäten DLBCL, PMBCL und TFL – untersucht.

Geeignete Patienten waren ≥ 18 Jahre alt mit histologisch bestätigtem DLBCL, PMBCL oder TFL. Eine refraktäre Erkrankung wurde als PD oder SD als bestes Ansprechen in der ersten sowie letzten Therapielinie oder als Fortschreiten der Erkrankung ≤ 12 Monate nach einer erfolgten ASCT definiert. Patienten mussten zuvor mindestens eine Behandlung mit einem Anti-CD20-Antikörper und eine Anthrazyklin-haltige Therapie erhalten haben. Alle Patienten wiesen einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf. Eingeschlossene Patienten waren aufgrund eines

Rezidivs nach einer ASCT oder einer Chemotherapie-refraktären Erkrankung und nicht aufgrund von Komorbiditäten für eine ASCT ungeeignet.

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

- Vollständiges Analyse-Set

Im vollständigen Analyse-Set wurden alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

- mITT-Analyse-Set

In das mITT-Analyse-Set wurden alle Patienten eingeschlossen, die mit Axi-Cel mit einer Dosierung von mindestens 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden. Das mITT-Analyse-Set wurde bei allen Wirksamkeitsendpunkten verwendet.

- Safety-Analyse-Set

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

Für die beiden weiteren prädefinierten Analyse-Sets (Retreatment-mITT-Analyse-Set und Retreatment-Safety-Analyse-Set) werden keine Daten vorgelegt, da diese für das vorliegende Nutzendossier nicht relevant sind. Beide Analyse-Sets dienen der Beobachtung von Patienten, welche wiederholt mit Axi-Cel behandelt wurden. Da eine wiederholte Anwendung von Axi-Cel gemäß Fachinformation nicht vorgesehen ist, werden die Daten für diese Patienten nur im Rahmen der ersten Anwendung von Axi-Cel berichtet.

Insgesamt wurden 10 Patienten aus dem vollständigen Analyse-Set nicht mit Axi-Cel behandelt. Acht Patienten haben die konditionierende Chemotherapie nicht erhalten (2 Patienten sind verstorben, 4 Patienten konnten aufgrund von UEs nach der Leukapherese nicht weiter behandelt werden, 2 Patienten wiesen eine nicht-messbare Erkrankung vor der Behandlung auf). Zwei Patienten haben die konditionierende Chemotherapie, aber nicht Axi-Cel erhalten (1 Patient ist verstorben, 1 Patient wies nach der Chemotherapie UEs auf, aufgrund denen eine Gabe von Axi-Cel nicht möglich war). Es wird davon ausgegangen, dass die Verwendung der ITT (in diesem Fall das vollständige Analyse-Set) als Auswertungsprinzip am ehesten den Verhältnissen in der täglichen klinischen Praxis entspricht – so werden dadurch z. B. das versehentliche oder absichtliche Weglassen von Arzneimitteln durch die Patienten oder auch Dosierungsfehler nachgeahmt. Da es sich bei Axi-Cel um eine Therapie handelt, die einmalig und durch entsprechendes medizinisches Fachpersonal verabreicht wird, ist es mehr als unwahrscheinlich, dass es zu durch den Patienten ausgelösten Medikationsfehlern kommt. Sowohl die Dosierung als auch die Applikation von Axi-Cel erfolgt im Krankenhaussetting und

nicht durch den Patienten selbst. Nachfolgend erscheint es sinnvoll, dass das mITT-Analyse-Set für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte prädefiniert und verwendet wurde.

Die Studie untersuchte die Wirksamkeit von Axi-Cel in zwei Kohorten: Die erste Kohorte schloss Patienten mit histologisch bestätigtem, refraktärem DLBCL ein. Die zweite Kohorte schloss Patienten mit histologisch bestätigtem, refraktärem PMBCL und TFL ein.

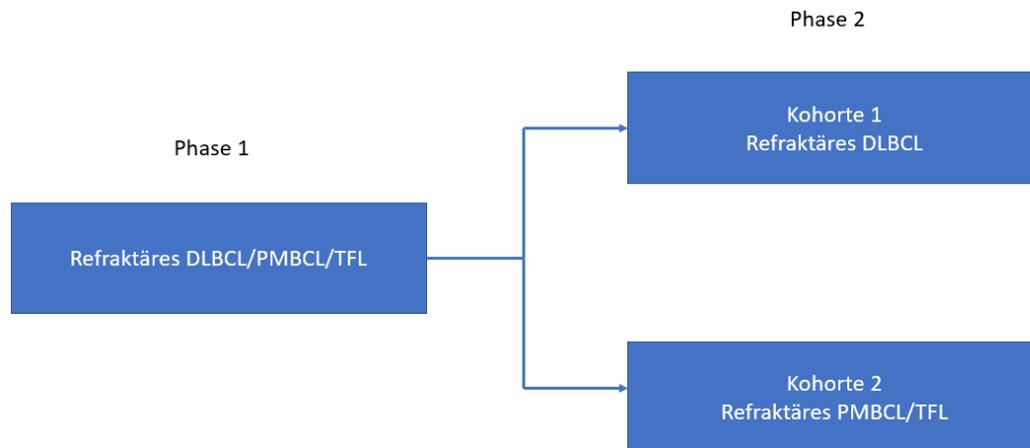


Abbildung 4-6: Studiendesign ZUMA-1

Alle Patienten bekamen als Vorbereitung auf die Behandlung mit Axi-Cel eine Leukapherese sowie eine konditionierende Chemotherapie. Die Chemotherapie bestand aus 500 mg/m² i. v. Cyclophosphamid und 30 mg/m² i. v. Fludarabin. Die Konditionierungsphase wurde an Tag -5, -4 und -3 verabreicht.

Die Studie wurde in 24 Studienzentren (23 in den USA und eins in Israel) durchgeführt. Der Screening-Zeitraum begann an dem Tag, an dem der Patient die Einwilligung für die Teilnahme an der Studie unterschrieben hatte. Zusätzlich zu der Erfüllung der Einschlusskriterien durften die Patienten keine Anzeichen einer klinisch signifikanten Infektion aufweisen. Mit dem Beginn der Leukapherese galt der Patient als eingeschlossen. Die Dosierung für die Behandlung mit Axi-Cel betrug als Zieldosis 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht) in ca. 68 ml, mit einem Maximum von 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen.

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

Darüber hinaus erfolgt ein langfristiges Follow-up zur Beurteilung des Krankheitsstatus sowie des Überlebens. Die Visiten sind anfangs alle 3 Monate bis zu Monat 18, dann alle 6 Monate bis zu 5 Jahre und schließlich jährlich für maximal 15 Jahre geplant.

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

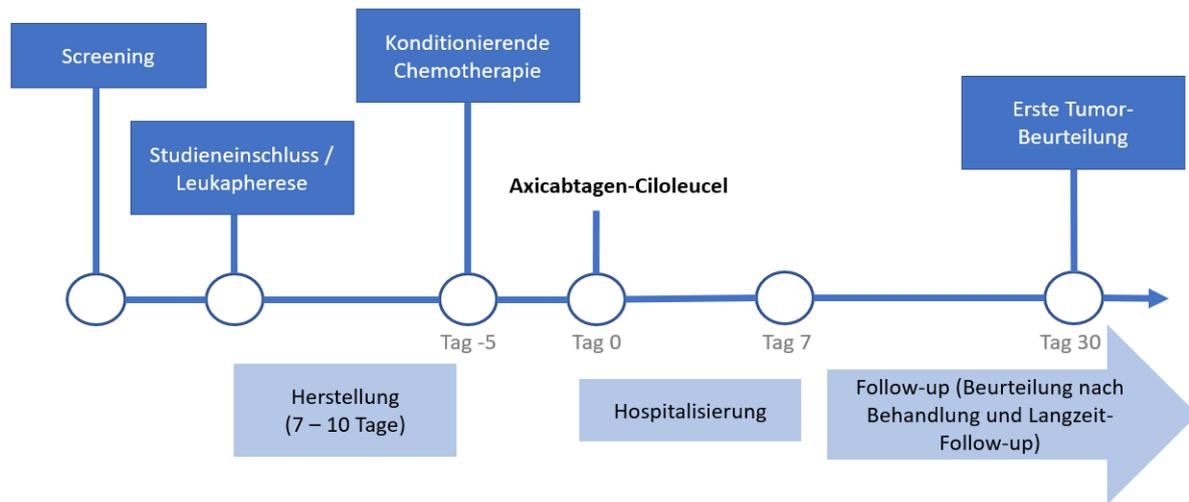


Abbildung 4-7: Studienverlauf ZUMA-1

Das mittlere Alter der Patienten betrug 56,3 Jahre. Es wurden mit 67 % mehr männliche als weibliche (33 %) Patienten eingeschlossen. Die meisten Patienten waren weiß (89 %). Die Mehrheit der Patienten wurde in den USA (99 %) behandelt, nur ein Patient (1 %) unterzog sich der Behandlung in Israel. Insgesamt wiesen 42 % der Patienten einen ECOG-PS von 0 und 58 % einen ECOG-PS von 1 auf.

Die meisten Patienten (76 %) wiesen die Diagnose DLBCL auf. PMBCL war bei 8 % der Patienten, TFL bei 16 % der Patienten vertreten. Diese Angaben basierten auf der Beurteilung der Lymphomentität nach Beurteilung des Prüfarztes. Bei Patienten, für die Gewebeproben vorlagen, wurden diese zentral pathologisch für die Bestätigung der Diagnose überprüft. Es lagen für 90 Patienten (89 %) entsprechende Gewebeproben vor. Insgesamt waren die Gewebeproben von 84 Patienten auswertbar.

Für den Einschluss in die Studie reichte „histologisch bestätigt“ nach Beurteilung des Prüfarztes aus; es wurden jedoch – wenn möglich – die entsprechenden Gewebeproben auch zentral zusätzlich untersucht. Dies war jedoch nicht für alle Patienten möglich.

Zwei Patienten wurden basierend auf der Krankheitsbeurteilung durch den zentralen Begutachter als Patienten mit DLBCL mit kleinem B-Zell-Lymphom eingestuft. Nach Beurteilung des Prüfarztes wurde einer dieser Patienten als Patient mit DLBCL und der andere als Patient mit TFL in die Studie eingeschlossen. Beide Fälle wurden als konkordant bewertet. Sechs Patienten wurden zunächst durch die zentrale Beurteilung als Patienten mit DLBCL eingestuft, der Prüfarzt änderte dies bei 4 Patienten zu TFL und bei 2 Patienten zu PMBCL. Da die Definition von TFL besagt, dass es bei den FL-Patienten im Laufe der Erkrankung zu einer Transformation zu einem hochgradigen DLBCL (TFL) kommt, wurden alle Fälle von TFL als

konkordant angesehen. Die 2 Fälle von PMBCL wurden ebenfalls als konkordant betrachtet, da die vom Zentrallabor beurteilte Gewebeprobe von einer anderen Lokalisation als dem primären mediastinalen Tumor stammte.

Mehr als die Hälfte der Patienten (57 %) befand sich im Erkrankungsstadium IV. Zwei Patienten (2 %) waren refraktär gegenüber der Erstlinien-Therapie. Die meisten Patienten (77 %) waren refraktär gegenüber zwei oder mehr systemischen Therapien. Ein Rezidiv nach einer ASCT hatten 21 % der Patienten. Gemäß den IQWiG-Methoden ist es im Hinblick auf ein spezifisches Einschlusskriterium hinreichend, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Insgesamt hatten 98 % der Patienten mindestens bereits zwei vorherige Therapien erhalten, d. h., diese befanden sich bei der Behandlung mit Axi-Cel der zugelassenen Indikation entsprechend in der dritten Therapielinie. Somit kann im Rahmen des Dossiers zur Nutzenbewertung die gesamte Studienpopulation von ZUMA-1 herangezogen werden.

Bei 21 % der Patienten wurde ein Rezidiv nach einer ASCT diagnostiziert. Insgesamt haben 98 % der Patienten mehr als eine Therapie bekommen. Alle Patienten wurden bereits mit Anthrazyklinen behandelt. Eine vorangegangene Platin-basierte Therapie hatten 88 % der Patienten erhalten. Beim letzten Chemotherapie-Regime wurde bei 83 % der Patienten eine progrediente Erkrankung festgestellt.

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

SCHOLAR-1

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

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

- Abschätzung der Ansprechrate auf die nächste Chemotherapie-Linie bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem DLBCL, PMBCL und TFL
- Vergleich der geschätzten Ansprechrate aus SCHOLAR-1 mit der in der Primäranalyse von ZUMA-1 beobachteten Ansprechrate

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

Die retrospektive Analyse umfasste Patienten aus vier verschiedenen Studien bzw. Institutionen. Bei den Daten des MD Anderson Cancer Centers (MDACC) und des Specialized Program of Research Excellence (SPORE) der Mayo Clinic and University of Iowa (MC/IA) handelt es sich um Registerdaten. Zusätzlich wurden zwei klinische Studien eingeschlossen: die randomisierte Phase-3-Studie LY.12 der National Cancer Institute of Canada (NCIC) Cancer Trials Group (CTG) sowie die Phase-3-Studie CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) der French Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC).

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

Für die Studie gab es folgende prädefinierte Analyse-Sets:

- All-Abstracted-Analyse-Set

Hier wurden alle Patienten erfasst, für welche Daten von den teilnehmenden Institutionen an Kite übermittelt wurden.

- SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Set

Es wurden alle Patienten eingeschlossen, welche die Kriterien bezüglich einer refraktären/rezidierten Erkrankung erfüllten und für die nachgewiesen werden konnte, dass sie eine Salvage-Therapie für die refraktäre/rezidierte Erkrankung erhalten (Name des Wirkstoffes und Datum des Beginns der Therapie).

- RR-Evaluable-Analyse-Set

Dieses Analyse-Set umfasst alle Patienten des SCHOLAR-1-Evaluable-Analyse-Sets, für welche eine Krankheitsbeurteilung nach Erhalt der Salvage-Therapie für die refraktäre/rezidierte Erkrankung vorliegt.

- Survival-Analyse-Set

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

- **Survival-RR-Analyse-Set**

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

Die zugelassene Indikation von Axi-Cel umfasst abweichend von der ursprünglich beantragten Indikation keine primär refraktären Patienten. Da der Anteil dieser Patienten in SCHOLAR-1 bei ca. 30 % lag, wurde eine neue Auswertung unter Ausschluss der betreffenden Patienten durchgeführt. Diese Auswertung bildet die Datengrundlage für die hier dargestellten Daten zu SCHOLAR-1.

Die meisten Patienten hatten einen ECOG-PS ≤ 1 und befanden sich im Erkrankungsstadium III – IV. Etwa ein Drittel der Patienten wies ein hoch-intermediäres bis hohes Risiko gemäß IPI Risikoklassifizierung auf. Zwei Drittel der Patienten waren refraktär nach ≥ 2 Therapielinien. Insgesamt wiesen 31 % der Patienten ein Rezidiv nach einer ASCT auf.

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

Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1

Während es sich bei der Studie ZUMA-1 um eine prospektive offene, multizentrische, einarmige Phase-2-Studie handelt, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel untersucht, ist SCHOLAR-1 eine retrospektive, auf Patientenebene gepoolte Analyse. Die in SCHOLAR-1 eingeschlossenen Patienten wurden gemäß der zur Zeit der Erhebung bestmöglichen Therapie behandelt. In beiden Datenerhebungen wurden Patienten mit refraktärem/rezidiertem NHL (DLBCL, PMBCL und TFL) untersucht.

Bezüglich der demografischen sowie der Krankheitscharakteristika waren die Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1 hinsichtlich Geschlecht, Lymphomentität sowie der Patienten, die nach zwei oder mehr systemischen Therapien refraktär waren, vergleichbar. Unterschiede zeigten sich vor allem in der Art der Datenquelle (während sich bei ZUMA-1 alle Patienten in einer

klinischen Studie befanden, konnten Patienten in SCHOLAR-1 auch auf Grundlage von Datenbanken eingeschlossen werden) sowie der Region.

Studien aus der systematischen Literaturrecherche

Nachfolgend werden die durch die systematische Literaturrecherche eingeschlossenen Studien in Kurzform beschrieben. Detaillierte Informationen befinden sich im Anhang 4-E.

Studien mit bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln

Aurer *et al.*, 2007

Die Studie von Aurer *et al.* [15] ist eine retrospektive Analyse von Patienten, die zwischen April 1997 und Juni 2001 aufgrund von aggressivem NHL mit einer IMVP-Kombinationstherapie (Ifosfamid, Methotrexat und Etoposid) am Universitätsklinikum Zagreb behandelt wurden. Insgesamt wurden 28 Patienten eingeschlossen, davon hatten 14 ein aggressives großzelliges B-Zell-Lymphom. Im Median erhielten die untersuchten Patienten zwei Vortherapien. Die Ansprechrate und das mediane Überleben werden getrennt nach Histologie dargestellt. Für den historischen Vergleich wurde nur das Ansprechen für Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom verwendet.

Eyre *et al.*, 2016

Die Studie von Eyre *et al.* [18] ist eine retrospektive Analyse von Daten aus 33 Zentren im Vereinigten Königreich. Insgesamt wurden 90 Patienten mit DLBCL eingeschlossen, die zwischen April 2014 und Oktober 2015 mit Pixantron behandelt wurden. Im Median erhielten die untersuchten Patienten vier Vortherapien. Die Studie berichtet PFS und OS sowohl als Median als auch nach einem Jahr sowie das Ansprechen. Für den historischen Vergleich wurden nur die Ergebnisse für das Ansprechen sowie OS und PFS nach einem Jahr verwendet.

Olivieri *et al.*, 2005

Die Studie von Olivieri *et al.* [23] ist eine einarmige prospektive Studie mit Patienten, die von 1999 bis 2002 in Italien mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin [Doxorubicin, Adriamycin], Vincristin [Oncovin[®]] und Predniso[lo]n) und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, GM-CSF) behandelt wurden. Insgesamt wurden 20 Patienten behandelt, davon litten 14 Patienten an DLBCL und 6 Patienten an einem Mantelzell-Lymphom. Die Patienten erhielten mindestens zwei Vortherapien. Die Studie berichtet PFS und OS nach vier Jahren sowie das Ansprechen getrennt nach Histologie. Für den historischen Vergleich wurde nur das Ansprechen der DLBCL-Patienten verwendet.

Pan *et al.*, 2002

Die Studie von Pan *et al.* [24] ist eine retrospektive Analyse von Daten der klinischen Pharmakologie-Datenbank am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center von Patienten mit einem aggressiven NHL, die zwischen 2000 und 2007 Rituximab als Monotherapie nach einer ASCT erhalten haben. Nach der ASCT mussten die Patienten ein Rezidiv erleiden oder refraktär gegenüber der Transplantation gewesen sein. Insgesamt wurden 17 Patienten eingeschlossen, davon hatten 13 (76,5 %) ein DLBCL und 4 (23,5 %) ein Mantelzelllymphom. Alle Patienten erhielten ≥ 2 Vortherapien. Die Publikation berichtet das Ansprechen getrennt nach Histologie und zudem PFS und OS (jedoch nur in grafischer Form). Für den historischen Vergleich wurde nur das Ansprechen der DLBCL-Patienten betrachtet.

Pettengell *et al.*, 2012

Die Studie von Pettengell *et al.* [25] ist eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-3-Studie bei Patienten mit aggressivem *de novo* oder transformiertem NHL. Die Patienten erhielten entweder Pixantron oder eine Therapie nach Maßgabe des Arztes. Insgesamt wurden 70 Patienten in den Pixantron-Arm eingeschlossen, von denen 76 % ein DLBCL hatten, 14 % ein transformiertes Lymphom aufwiesen und 1 % an einem folliculärem Lymphom Grad 3 litten. Der Kontrollarm wurde für den historischen Vergleich nicht berücksichtigt, da zu den zur Wahl stehenden Therapien auch Arzneimittel ohne eine Zulassung in Deutschland im Anwendungsgebiet zählten. Alle Patienten haben ≥ 2 Vortherapien erhalten. Die Publikation berichtet neben dem Ansprechen das mediane PFS und OS. Für den historischen Vergleich wurde nur das Ansprechen der Patienten mit einem aggressiven B-Zell-Lymphom (DLBCL, TFL und FL Grad 3) betrachtet.

Wilder *et al.*, 2001

Bei der Studie von Wilder *et al.* [28] handelt es sich um eine prospektive multizentrische einarmige Phase-2-Interventionsstudie. Insgesamt wurden 93 Patienten NHL eingeschlossen und zwischen August 1993 and Oktober 1996 mit Etoposid, Doxorubicin, Vincristin, Cyclophosphamid und Prednison (EPOCH) behandelt. Von den 93 Patienten hatten 56 ein DLBCL. Im Median erhielten die eingeschlossenen Patienten zwei Vortherapien. Die Publikation berichtet das mediane Überleben und das Ansprechen getrennt nach histologischen Subtypen. Für den historischen Vergleich wurde nur das Ansprechen von DLBCL-Patienten betrachtet.

Studien mit allogener Stammzelltransplantation**Armand *et al.*, 2008**

Bei der Studie von Armand *et al.* [14] handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Daten des Dana-Farber Cancer Instituts. Dabei wurden erwachsene Patienten mit Hodgkin-Lymphom (Hodgkin Disease, HD) oder NHL (beschränkt auf indolentes B-Zell-NHL, aggressives B-Zell-NHL oder Mantelzell-Lymphom) berücksichtigt, die zwischen Juli 2000 und Juli 2006 eine alloSCT aus peripherem Blut erhalten haben. Insgesamt wurden 87 Patienten in die Studie

eingeschlossen. Von den 87 eingeschlossenen Patienten hatten 23 entweder ein DLBCL (10 Patienten) oder ein TFL (13 Patienten). Im Median erhielten die untersuchten Patienten vier Vortherapien. Die Studie berichtet PFS und OS jeweils nach einem und nach drei Jahren. Die Ergebnisse sind zudem nach Histologie getrennt dargestellt, wobei DLBCL und TFL als aggressives NHL zusammengefasst werden. Für den historischen Vergleich wurden nur die 1-Jahres-Ergebnisse für PFS und OS für Patienten mit aggressivem NHL verwendet.

Avivi *et al.*, 2014

Die Studie von Avivi *et al.* [16] ist eine retrospektive Analyse von Langzeitergebnissen der EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) von DLBCL-Patienten, die zwischen 2000 und 2007 eine allogene hämatopoetische Zelltransplantation erhalten haben. Insgesamt wurden 473 Patienten eingeschlossen. Davon erhielten 301 Patienten Zellen von einem Geschwisterteil und 172 Patienten von einem nicht verwandten Spender. 75 % der Patienten erhielten ≥ 3 Vortherapien. In der entsprechenden Publikation zu dieser Studie wurden die Patienten getrennt nach Spendertyp analysiert. Die Studie berichtet PFS und OS jeweils nach einem, drei und fünf Jahren. Für den historischen Vergleich wurden nur die 1-Jahres-Ergebnisse für PFS und OS verwendet und die beiden Gruppen von Spendern gemeinsam betrachtet.

Bacher *et al.*, 2012

Die Studie von Bacher *et al.* [17] ist eine retrospektive multizentrische Registeranalyse von Patienten mit DLBCL, die vom Zentrum für internationale Blut- und Knochenmarktransplantationsforschung (Center for International Blood and Marrow Transplantation Research, CIBMTR) als Empfänger einer alloSCT zwischen den Jahren 2000 und 2009 berichtet worden sind. Insgesamt wurden 396 Patienten eingeschlossen und auf drei Kohorten aufgeteilt: myeloablative Konditionierung (Myeloablative Conditioning, MAC), RIC und nicht-myeloablative Konditionierung (Non-Myeloablative Conditioning NMAC). Weniger als 3 % der Patienten erhielten lediglich eine Vortherapie. Die Studie berichtet PFS und OS jeweils nach einem, drei und fünf Jahren. Für den historischen Vergleich wurden nur die 1-Jahres-Ergebnisse für PFS und OS verwendet und die drei Vorbehandlungsgruppen gemeinsam betrachtet.

Fenske *et al.*, 2016

Die Studie von Fenske *et al.* [19] ist eine retrospektive multizentrische Registeranalyse von Patienten mit DLBCL, die vom CIBMTR als Empfänger einer alloSCT nach einer ASCT mit Rezidiv zwischen den Jahren 2000 und 2012 berichtet worden sind. Insgesamt wurden 503 Patienten eingeschlossen. Im Median erhielten die untersuchten Patienten vier Vortherapien. Die Studie berichtet PFS und OS jeweils nach einem, zwei und drei Jahren. Für den historischen Vergleich wurden nur die 1-Jahres-Ergebnisse für PFS und OS verwendet.

Ghobadi *et al.*, 2015

Bei der Studie von Ghobadi *et al.* [20] handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Transplantationsdatenbank der Washington University School of Medicine. Es wurden Patienten mit früh rezidiviertem oder refraktärem DLBCL eingeschlossen, die sich zwischen 1997 bis 2010 in den USA einer alloSCT oder einer ASCT unterzogen haben. Insgesamt wurden 121 Patienten eingeschlossen, davon erhielten 42 Patienten eine alloSCT. Alle Empfänger einer alloSCT erhielten mindestens zwei Vortherapien. Die Studie berichtet PFS und OS jeweils nach einem, drei und fünf Jahren getrennt nach erhaltenem Transplantat. Für den historischen Vergleich wurden nur die 1-Jahres-Ergebnisse für PFS und OS der alloSCT-Empfänger verwendet.

Heinzelmann *et al.*, 2018

Die Studie von Heinzelmann *et al.* [21] ist eine retrospektive Analyse des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST). Eingeschlossen wurden 33 Patienten mit TFL, die sich zwischen 1998 und 2008 in Deutschland einer alloSCT unterzogen haben. Die Studie berichtet OS jeweils nach einem, zwei und fünf Jahren. Für den historischen Vergleich wurden nur die 1-Jahres-Ergebnisse für OS verwendet.

Lazarus *et al.*, 2010

Bei der Studie von Lazarus *et al.* [22] handelt es sich um eine retrospektive Analyse der CIBMTR-Datenbank. Eingeschlossen wurden 916 Patienten mit DLBCL, die sich zwischen 1995 und 2003 einer alloSCT (n = 79) oder einer ASCT (n = 837) unterzogen haben. Einundneunzig Prozent der Patienten erhielten zwei oder mehr Vortherapien. Die Studie berichtet PFS und OS jeweils nach einem, drei und fünf Jahren getrennt nach erhaltenem Transplantat. Für den historischen Vergleich wurden nur die 1-Jahres-Ergebnisse für PFS und OS der alloSCT-Empfänger verwendet.

Rigacci *et al.*, 2012

Die Studie von Rigacci *et al.* [26] ist eine retrospektive Analyse der GITMO-Datenbank (Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo). Eingeschlossen wurden 165 DLBCL-Patienten mit einem Rezidiv nach einer ASCT, die sich zwischen 1995 bis 2008 einer alloSCT in Italien unterzogen haben. Die Studie berichtet PFS und OS jeweils nach einem, drei und fünf Jahren. Für den historischen Vergleich wurden nur die 1-Jahres-Ergebnisse für PFS und OS verwendet.

van Kampen *et al.*, 2011

Bei der Studie von van Kampen *et al.* [27] handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Daten der EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation). Eingeschlossen wurden 101 DLBCL-Patienten mit einem Rezidiv nach einer ASCT, die sich zwischen 1997 bis 2006 in Europa einer alloSCT unterzogen haben. Alle Patienten erhielten mindestens zwei Vortherapien. Die Studie berichtet PFS und OS jeweils nach einem und drei Jahren. Für den historischen Vergleich wurden nur die 1-Jahres-Ergebnisse für PFS und OS verwendet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen der im Rahmen diese Nutzendossiers verwendeten Studien decken die vorgesehene Zielpopulation ab und erfüllt deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika. Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 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 4-41: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-1	Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von Axi-Cel und dem Tod jeglicher Ursache. Bei Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum noch nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Dies gilt nicht für Patienten, die erwiesenermaßen noch am Leben sind oder die nach dem jeweiligen Cut-Off-Datum verstorben sind; diese wurden zum jeweiligen Cut-Off-Datum zensiert. Es wurden alle Follow-up-Untersuchungen (einschließlich derjenigen nach einer wiederholten Behandlung mit Axi-Cel) in die Herleitung des OS einbezogen. Die Analyse des OS ist identisch mit derjenigen des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) (Ausnahme: Analyse des PFS basierend auf der zentralen Beurteilung). Die reverse Kaplan-Meier-Methode ist zur Abschätzung der Follow-up-Dauer für das OS zu verwenden.
SCHO-LAR-1	Das OS ist aus den auf Patientenebene gepoolten Daten des Survival-Analysis-Sets mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode zu bestimmen. Kaplan-Meier-Kurven, die mittlere Überlebenszeit (95 %-Konfidenzintervall) und die Überlebensraten nach 1 sowie 2 Jahren werden erhoben.
OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)	

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

Da es sich bei der pivotalen Studie ZUMA-1 und der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1 um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien handelt, gilt der beschriebene Endpunkt „Gesamtüberleben“ als möglicherweise hoch verzerrt. Jedoch ist davon auszugehen, dass es bei einem Endpunkt wie „Gesamtüberleben“ zu keiner Verzerrung kommen kann, da keine Interpretation des Ereignisses notwendig ist.

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

ZUMA-1

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 77)	Kohorte 2 (N = 24)	Gesamt (N = 101)
Verstorbene Patienten	38 (49)	6 (25)	44 (44)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	39 (51)	18 (75)	57 (56)
KM-Median OS [95 %-KI], Monate	15,4 [10,4; NE]	NE [NE; NE]	NE [12,8; NE]
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 3	96,1 [88,4; 98,7]	91,7 [70,6; 97,8]	95,0 [88,5; 97,9]
Monat 6	76,6 [65,5; 84,6]	87,5 [66,1; 95,8]	79,2 [69,9; 85,9]
Monat 9	63,6 [51,9; 73,3]	87,5 [66,1; 95,8]	69,3 [59,3; 77,3]
Monat 12	55,8 [44,1; 66,1]	75,0 [52,6; 87,9]	60,4 [50,2; 69,2]
Monat 15	52,4 [40,4; 63,0]	75,0 [52,6; 87,9]	57,5 [46,9; 66,7]
Monat 18	45,5 [31,9; 58,2]	75,0 [52,6; 87,9]	52,2 [40,2; 62,9]
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens 1,0 x 10 ⁶ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfärztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.			
mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor			

Die mediane Dauer des OS wurde für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets bisher nicht erreicht. Für Kohorte 1 alleine lag die mediane Dauer bei 15,4 Monaten (95 %-KI: [10,4; NE]).

Die Wahrscheinlichkeit, nach 3, 6, 9, 12, 15 bzw. 18 Monaten zu überleben, betrug 95,0 %, 79,2 %, 69,3 %, 60,4 %, 57,5 % bzw. 52,2 % für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets. Für Kohorte 1 alleine betragen die entsprechenden Werte 96,1 %, 76,6 %, 63,6 %, 55,8 %, 52,4 % bzw. 45,5 %. In Kohorte 2 zeigten sich KM-Schätzer für das OS von 91,7 %, 87,5 %, 87,5 %, 75,0 %, 75,0 % bzw. 75,0 %.

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt:

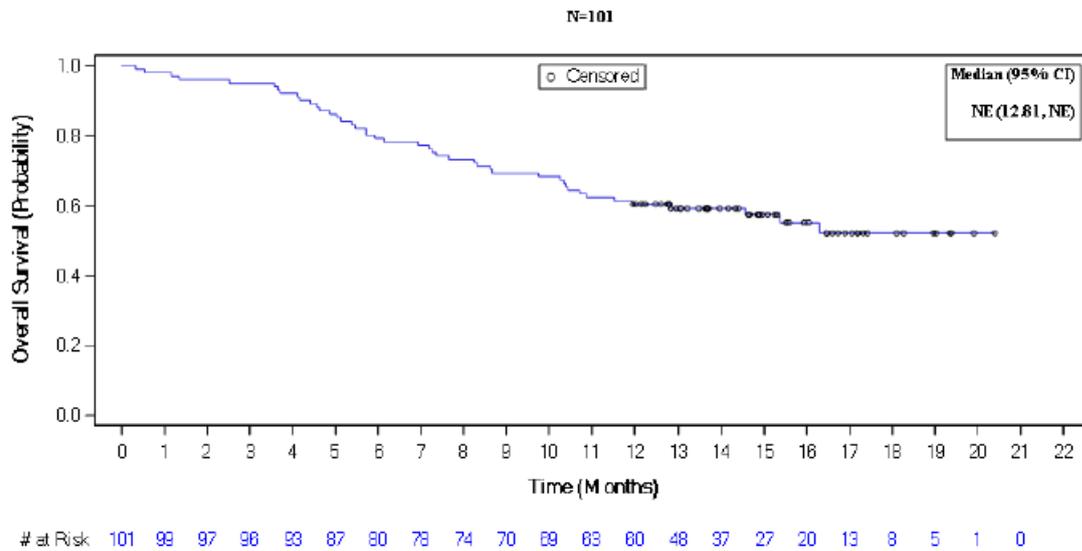


Abbildung 4-8: OS für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets

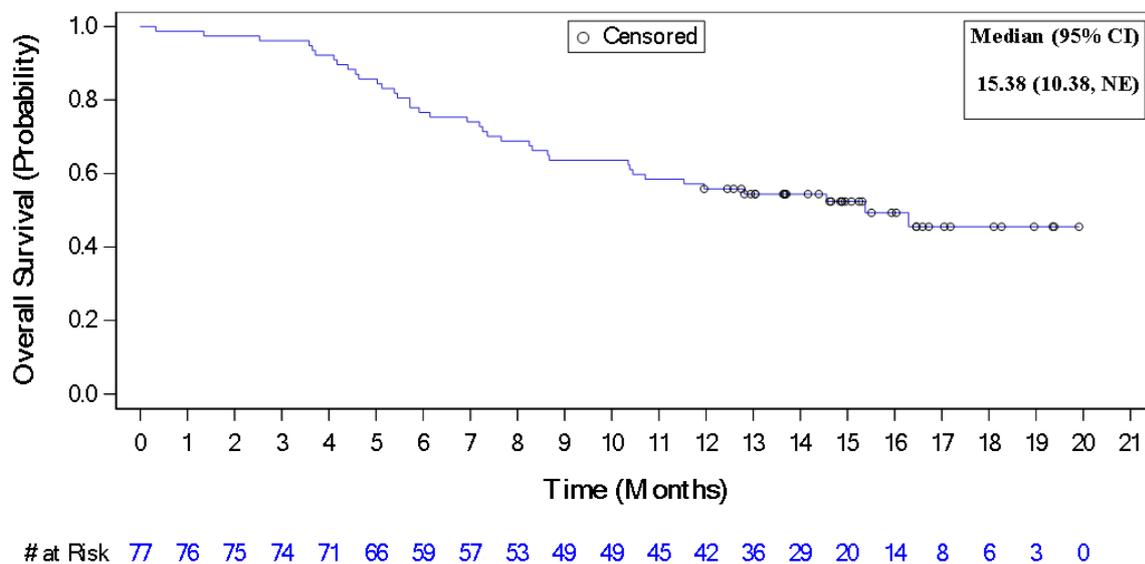


Abbildung 4-9: OS für Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets

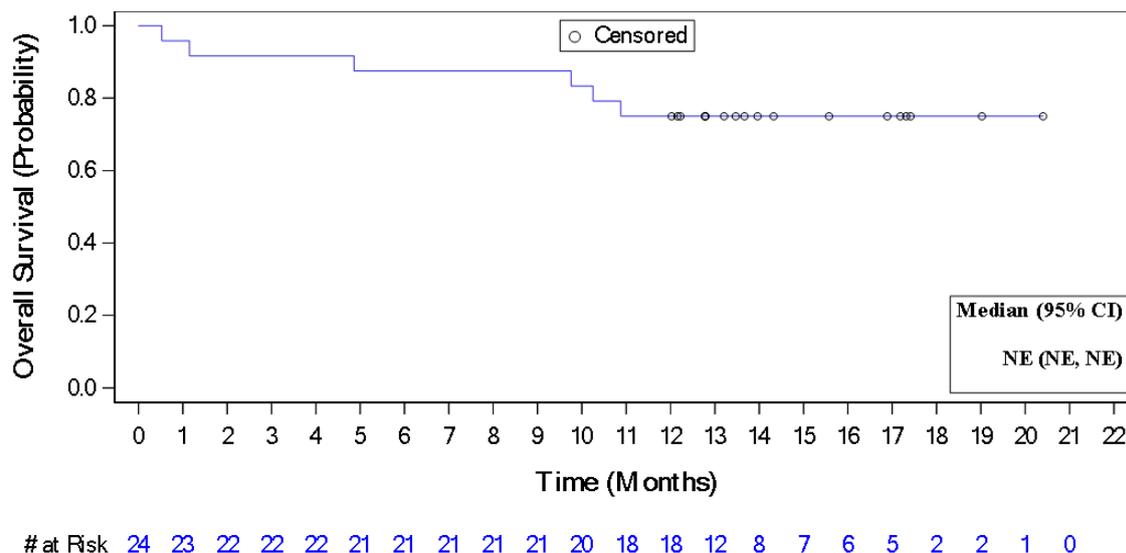


Abbildung 4-10: OS für Kohorte 2 des mITT-Analyse-Sets

Gesamtüberleben bei Patienten mit CR, PR oder ohne objektives Ansprechen (Objective Response, OR)

Das OS wurde sowohl bei den Patienten mit einer CR als auch bei den Patienten mit einer PR als bestem Ansprechen untersucht. Ebenfalls erhoben wurden Daten zu Patienten ohne OR.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ bei Patienten mit CR als bestem Ansprechen – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 41)	Kohorte 2 (N = 18)	Gesamt (N = 59)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	31 (76)	17 (94)	48 (81)
KM-Median OS [95 %-KI], Monate	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 3	97,6 [83,9; 99,7]	100,0 [NE; NE]	98,3 [88,6; 99,8]
Monat 6	97,6 [83,9; 99,7]	100,0 [NE; NE]	98,3 [88,6; 99,8]
Monat 9	87,8 [73,2; 94,7]	100,0 [NE; NE]	91,5 [80,8; 96,4]
Monat 12	78,0 [62,1; 87,9]	94,4 [66,6; 99,2]	83,1 [70,8; 90,5]
Monat 15	74,5 [57,5; 85,5]	94,4 [66,6; 99,2]	80,2 [66,7; 88,7]
Monat 18	74,5 [57,5; 85,5]	94,4 [66,6; 99,2]	80,2 [66,7; 88,7]
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens 1,0 x 10 ⁶ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden und eine CR aufwiesen. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.			
CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte mit einer CR; n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group			

Die KM-Schätzer für das OS für Patienten mit einer CR als bestem Ansprechen lagen zu Monat 3, 6, 9, 12, 15 bzw. 18 bei 98,3 %, 98,3 %, 91,5 %, 83,1 %, 80,2 % bzw. 80,2 % für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets. Für Kohorte 1 betragen die Werte entsprechend 97,6 %, 97,6 %, 87,8 %, 78,0 %, 74,5 % bzw. 74,5 % und für Kohorte 2 100,0 %, 100,0 %, 100,0 %, 94,4 %, 94,4 % bzw. 94,4 %. Die mediane Dauer des OS war zum Zeitpunkt der Analyse weder für das gesamte mITT-Analyse-Set noch für die einzelnen Kohorten erreicht.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ bei Patienten mit PR als bestem Ansprechen – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 23)	Kohorte 2 (N = 2)	Gesamt (N = 25)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	7 (30)	1 (50)	8 (32)
KM-Median OS [95 %-KI], Monate	7,4 [5,4; 15,4]	NE [10,3; NE]	7,7 [5,5; 15,4]
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 3	95,7 [72,9; 99,4]	100,0 [NE; NE]	96,0 [74,8; 99,4]
Monat 6	56,5 [34,3; 73,8]	100,0 [NE; NE]	60,0 [38,4; 76,1]
Monat 9	43,5 [23,3; 62,1]	100,0 [NE; NE]	48,0 [27,8; 65,6]
Monat 12	39,1 [19,9; 58,0]	50,0 [0,6; 91,0]	40,0 [21,3; 58,1]
Monat 15	34,8 [16,6; 53,7]	NE [NE; NE]	35,6 [17,7; 53,9]
Monat 18	23,2 [5,8; 47,3]	NE [NE; NE]	23,7 [6,0; 47,8]
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden und eine PR aufwiesen. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.			
PR = Partial Response (partiellles Ansprechen); mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte mit einer PR; n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group			

Das OS wurde ebenfalls bei den Patienten mit einer PR als bestem Ansprechen untersucht. Die KM-Schätzer zu Monat 3, 6, 9, 12, 15 bzw. 18 bei 96,0 %, 60,0 %, 48,0 %, 40,0 %, 35,6 % bzw. 23,7 % für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets. Für Kohorte 1 alleine lagen die entsprechenden Werte bei 95,7 %, 56,5 %, 43,5 %, 39,1 %, 34,8 % bzw. 23,2 %. Für Kohorte 2 lagen die Werte zu Monat 3, 6, 9 bzw. 12 bei 100,0 %, 100,0 %, 100,0 % bzw. 50,0 %. Zu Monat 15 und 18 wurde der KM-Schätzer nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse betrug das mediane OS für Patienten in Kohorte 1 7,4 Monate und für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets 7,7 Monate. Das mediane OS für Kohorte 2 war noch nicht erreicht.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ bei Patienten ohne OR – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 13)	Kohorte 2 (N = 4)	Gesamt (N = 17)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	1 (8)	0 (0)	1 (6)
KM-Median OS [95 %-KI], Monate	5,7 [3,7; 8,7]	3,0 [0,5; 10,9]	4,9 [3,6; 8,7]
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 3	92,3 [56,6; 98,9]	50,0 [5,8; 84,5]	82,4 [54,7; 93,9]
Monat 6	46,2 [19,2; 69,6]	25,0 [0,9; 66,5]	41,2 [18,6; 62,6]
Monat 9	23,1 [5,6; 47,5]	25,0 [0,9; 66,5]	23,5 [7,3; 44,9]
Monat 12	15,4 [2,5; 38,8]	0,0 [NE; NE]	11,8 [2,0; 31,2]
Monat 15	15,4 [2,5; 38,8]	0,0 [NE; NE]	11,8 [2,0; 31,2]
Monat 18	NE [NE; NE]	0,0 [NE; NE]	NE [NE; NE]
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden und keine OR aufwiesen. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.			
OR = Objective Response (objektives Ansprechen); mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte ohne OR; n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group			

Für Patienten ohne OR betragen die KM-Schätzer 82,4 %, 41,2 %, 23,5 %, 11,8 % bzw. 11,8 % zu Monat 3, 6, 9, 12 bzw. 15 bei der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets. Zu Monat 18 wurde der KM-Schätzer nicht erreicht. Für Kohorte 1 alleine zeigten sich Werte von 92,3 %, 46,2 %, 23,1 %, 15,4 % bzw. 15,4 %. Der KM-Schätzer zu Monat 18 wurde ebenfalls nicht erreicht. Für Kohorte 2 lagen die Werte zu Monat 3 bei 50,0 % und zu Monat 6 bzw. 9 jeweils bei 25,0 %. Zu Monat 12, 15 und 18 betragen die KM-Schätzer 0,0. Zum Zeitpunkt der Analyse betrug das mediane OS für Patienten ohne OR für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets 4,9 Monate, für Kohorte 1 5,7 Monate und für Kohorte 2 3,0 Monate.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das OS der Patienten mit einer CR oder PR oder ohne OR aus der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets sowie für Kohorte 1 und 2 getrennt sind nachfolgend dargestellt:

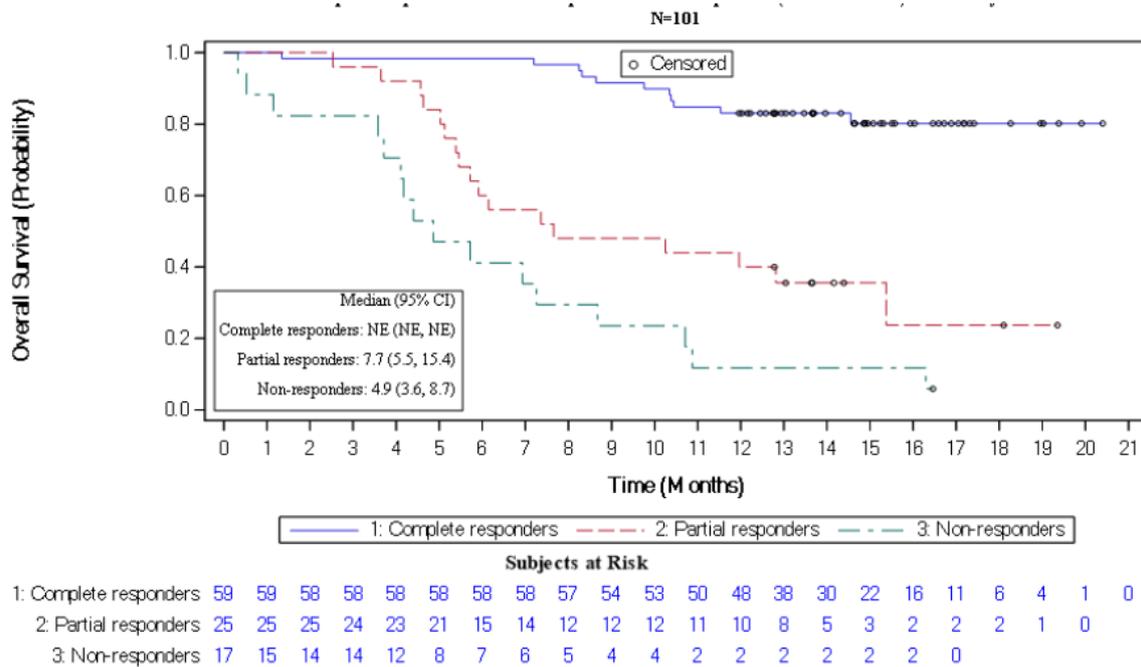


Abbildung 4-11: OS bei Patienten mit CR oder PR oder ohne OR für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets

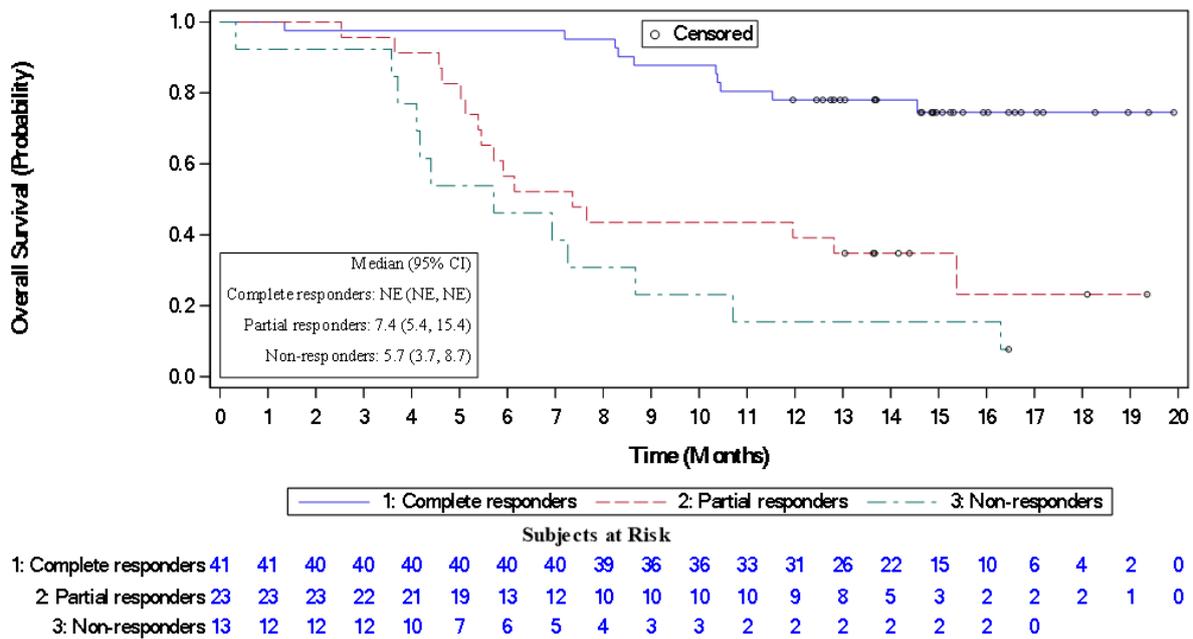


Abbildung 4-12: OS bei Patienten mit CR oder PR oder ohne OR für Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets

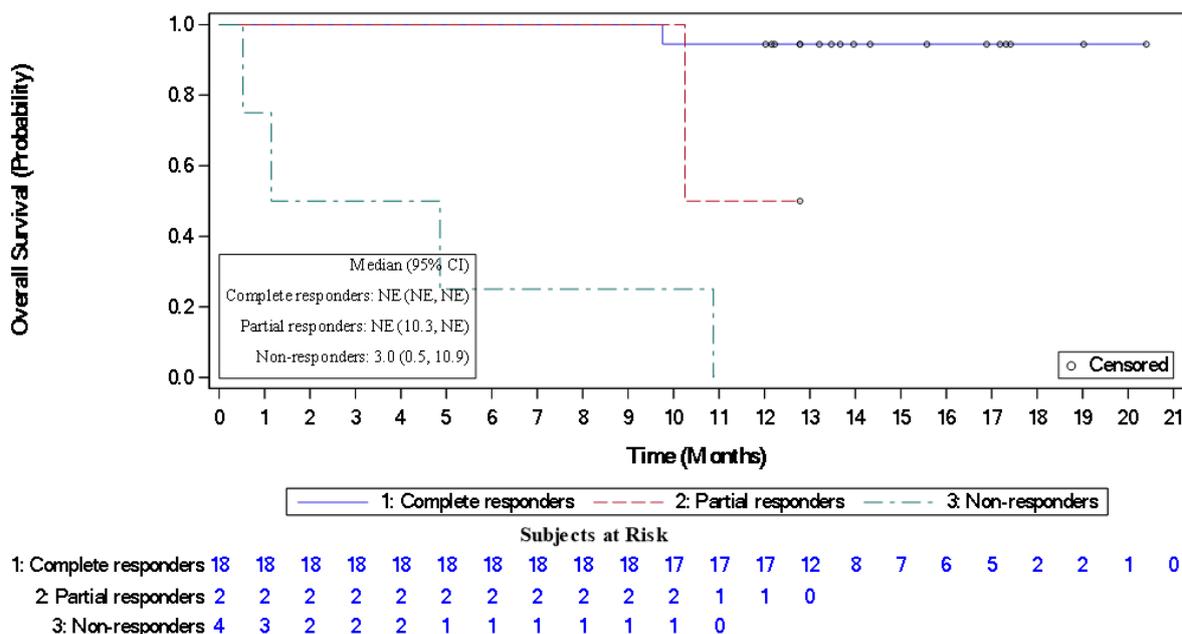


Abbildung 4-13: OS bei Patienten mit CR oder PR oder ohne OR für Kohorte 2 des mITT-Analyse-Sets

Zusätzlich werden nachfolgend die Ergebnisse anhand des vollständigen Analyse-Sets dargestellt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen (vollständiges Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 81)	Kohorte 2 (N = 30)	Gesamt (N = 111)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	39 (48)	20 (67)	59 (53)
KM-Median OS [95 %-KI], Monate	15,4 [11,1; NE]	NE [10,9; NE]	17,4 [11,6; NE]
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 3	95,1 [87,4; 98,1]	80,0 [60,8; 90,5]	91,0 [83,9; 95,0]
Monat 6	81,5 [71,2; 88,4]	80,0 [60,8; 90,5]	81,1 [72,5; 87,2]
Monat 9	66,7 [55,3; 75,8]	76,7 [57,2; 88,1]	69,4 [59,9; 77,0]
Monat 12	56,8 [45,3; 66,7]	66,2 [46,3; 80,2]	59,3 [49,6; 67,8]
Monat 15	51,8 [40,4; 62,0]	66,2 [46,3; 80,2]	55,5 [45,8; 64,3]
Monat 18	42,6 [28,8; 55,6]	66,2 [46,3; 80,2]	48,8 [37,3; 59,4]
Hinweis: Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.			
N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); IWG = International Working Group			

Die Wahrscheinlichkeit, nach 3, 6, 9, 12, 15 bzw. 18 Monaten zu überleben, betrug 91,0 %, 81,1 %, 69,4 %, 59,3 %, 55,5 % bzw. 48,8 % für die gepoolte Analyse des vollständigen Analyse-Sets.

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend sowohl für die gepoolte Analyse des vollständigen Analyse-Sets als auch für die einzelnen Kohorten getrennt dargestellt.

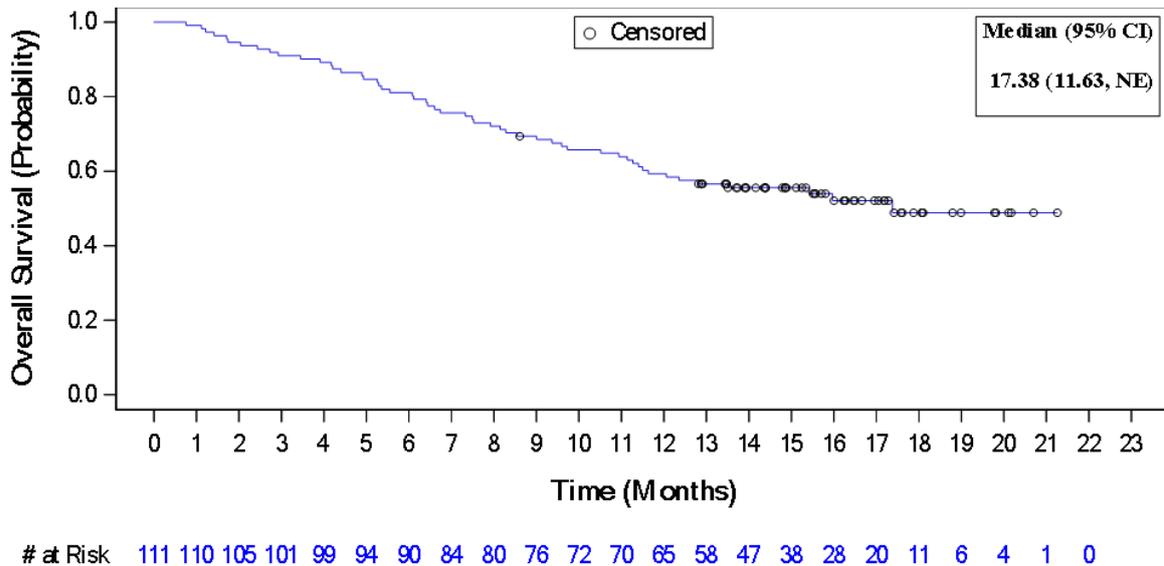


Abbildung 4-14: OS für die gepoolte Analyse des vollständigen Analyse-Sets

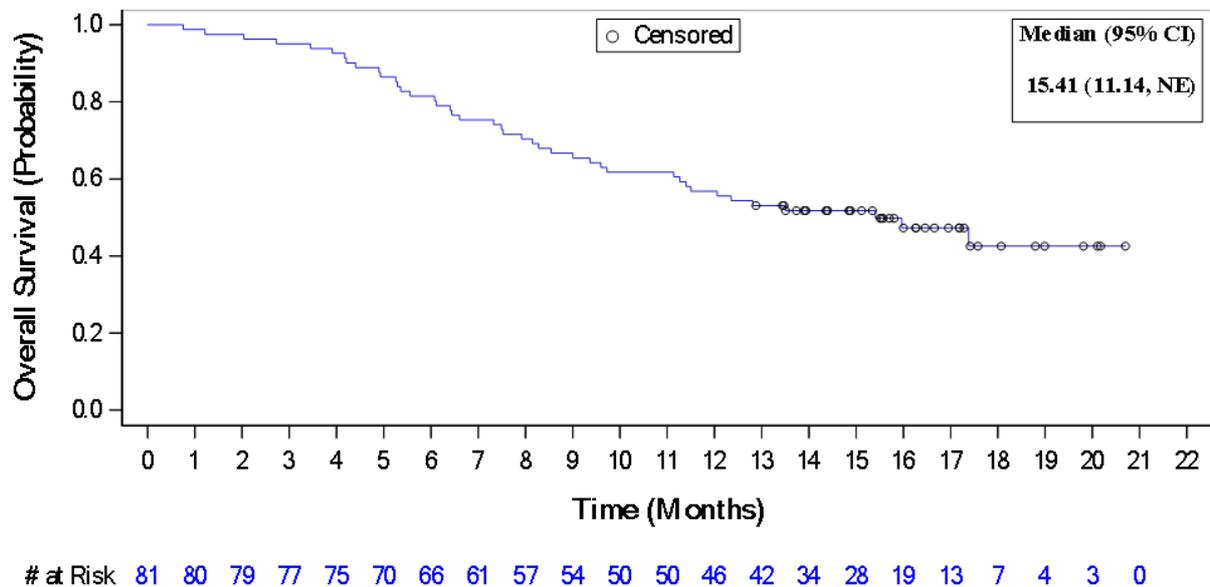


Abbildung 4-15: OS für Kohorte 1 des vollständigen Analyse-Sets

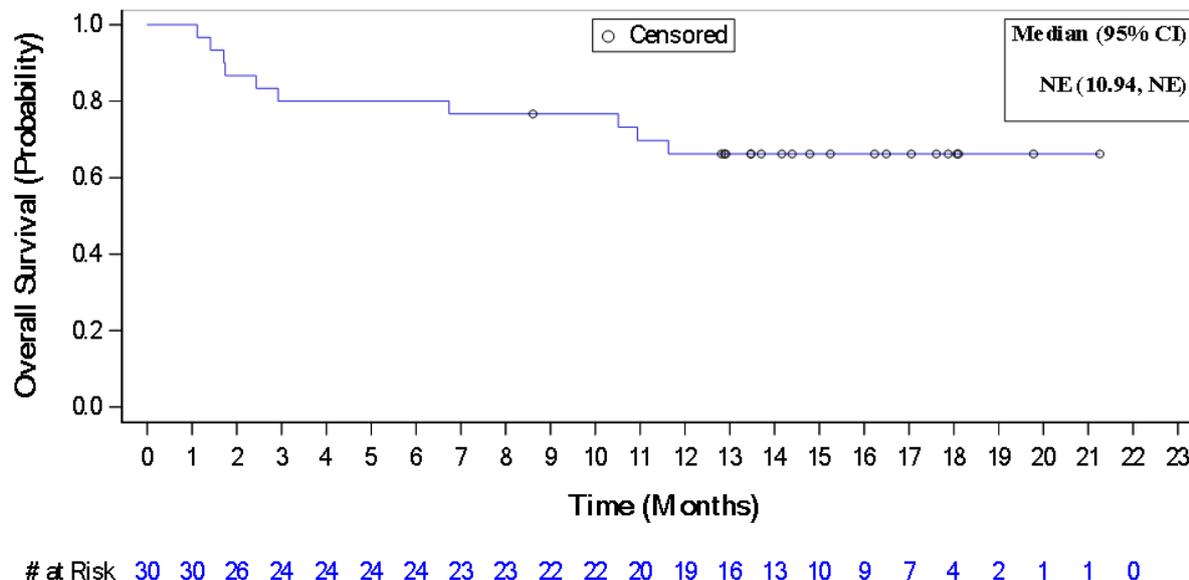


Abbildung 4-16: OS für Kohorte 2 des vollständigen Analyse-Sets

SCHOLAR-1

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
<i>Überlebensstatus zum letzten Follow-up</i>					
n	122	84	53	165	424
Noch am Leben (zensiert), n (%)	27 (22,1)	12 (14,3)	4 (7,5)	19 (11,5)	62 (14,6)
Verstorben, n (%)	95 (77,9)	72 (85,7)	49 (92,5)	146 (88,5)	362 (85,4)
<i>Kaplan-Meier-Schätzer</i>					
Monat 6 [95 %-KI]	0,54 [0,45; 0,62]	0,50 [0,39; 0,60]	0,34 [0,22; 0,47]	0,54 [0,46; 0,62]	0,51 [0,46; 0,56]
Monat 12 [95 %-KI]	0,31 [0,23; 0,40]	0,31 [0,21; 0,41]	0,15 [0,07; 0,25]	0,28 [0,21; 0,35]	0,28 [0,24; 0,32]
Monat 24 [95 %-KI]	0,24 [0,16; 0,32]	0,17 [0,10; 0,26]	0,06 [0,02; 0,15]	0,17 [0,12; 0,24]	0,18 [0,14; 0,22]
Median [95 %-KI] (Monate)	6,4 [5,2; 9,1]	5,9 [3,9; 8,5]	4,7 [4,0; 5,6]	6,6 [5,7; 7,8]	6,1 [5,4; 6,7]
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse SCHOLAR-1, Tabelle 3.1 [67]) N = Anzahl der Patienten, welche die Kriterien des SCHOLAR-Evaluable-Sets erfüllen (ohne primär refraktäre Patienten); n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; KI = Konfidenzintervall					

Das mediane OS betrug 6,1 Monate mit 6-, 12- bzw. 24-Monats-Überlebensraten von 51 %, 28 % bzw. 18 %. Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve für das OS ist nachfolgend dargestellt:

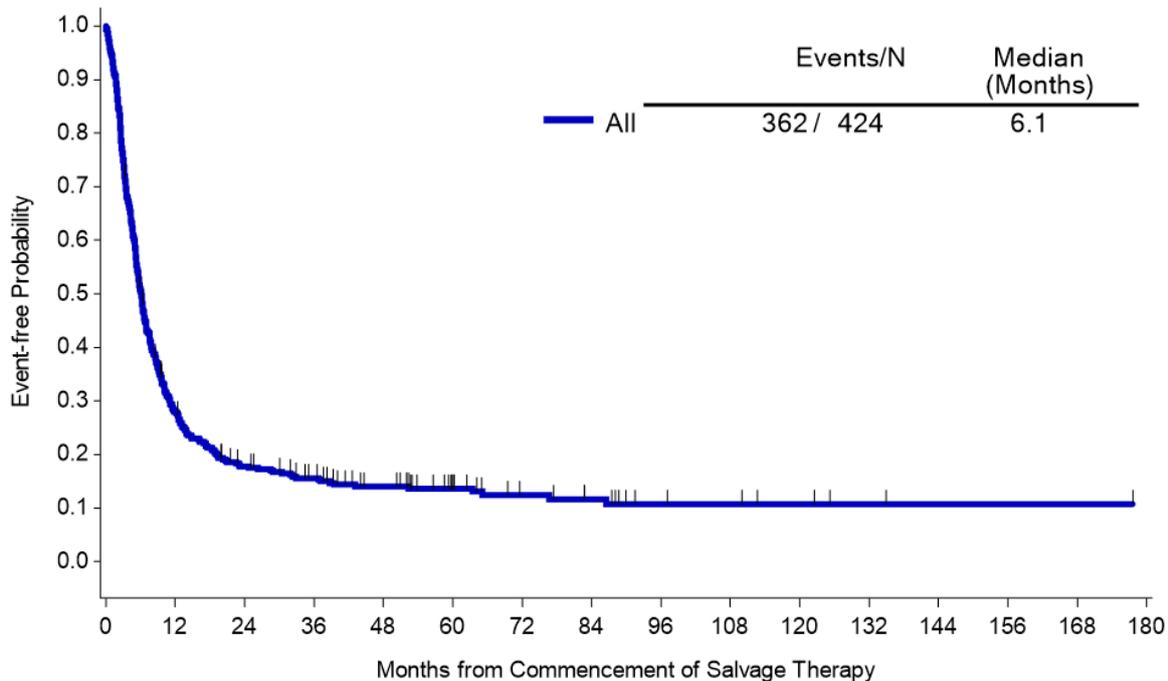


Abbildung 4-17: OS nach Beginn der Salvage-Therapie (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)

Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1

Um einen Vergleich des Gesamtüberlebens und der Ansprechraten der Studie ZUMA-1 zu ermöglichen, wurde SCHOLAR-1 bezüglich der Definition „refraktäre/rezidierte Erkrankung“ mit ZUMA-1 gematcht. Der Zweck von SCHOLAR-1 bestand darin, die für die Fallzahlplanung von ZUMA-1 präspezifizierte Kontrollrate bezüglich des Ansprechens von 20 % zu stützen sowie einen Kontext für die Interpretation der Ergebnisse von ZUMA-1 zu liefern. SCHOLAR-1 zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 6,1 Monaten für die hier vorliegende Patientenpopulation. Für die standardisierte Analyse der Ergebnisse von ZUMA-1 und SCHOLAR-1 wurden die „Therapierefraktärität gemäß der letzten Einstufung als therapierefraktär“ sowie „Durchführung einer Stammzelltransplantation zu jeder Zeit nach Feststellung der Therapierefraktärität“ als Stratifizierungsfaktoren verwendet.

Tabelle 4-48: Standardisierte Schätzer für die Überlebensraten (stratifiziert nach Therapierefraktarität und SCT) – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)

Parameter	SCT ¹	ZUMA-1 mITT (N = 98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N = 397)
<i>Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien, n (%)</i>	Ja	9 (9)	85 (21)
Median OS, Monate [95 %- KI]		9,6 [2,2; NE]	17,0 [10,5; 30,5]
3-Monats-Rate [95 %-KI]		0,89 [0,43; 0,98]	0,96 [0,89; 0,99]
6-Monats-Rate [95 %-KI]		0,67 [0,28; 0,88]	0,82 [0,72; 0,89]
12-Monats-Rate [95 %-KI]		0,42 [0,11; 0,71]	0,55 [0,44; 0,65]
18-Monats-Rate [95 %-KI]		0,42 [0,11; 0,71]	0,49 [0,38; 0,59]
<i>Refraktär nach ≥ 2 Therapielinien, n (%)</i>	Nein	68 (69)	225 (57)
Median OS, Monate [95 %- KI]		NE [11,5; NE]	3,4 [2,9; 3,9]
3-Monats-Rate [95 %-KI]		0,96 [0,87; 0,99]	0,54 [0,47; 0,60]
6-Monats-Rate [95 %-KI]		0,76 [0,64; 0,85]	0,29 [0,23; 0,35]
12-Monats-Rate [95 %-KI]		0,60 [0,48; 0,71]	0,13 [0,09; 0,18]
18-Monats-Rate [95 %-KI]		0,51 [0,34; 0,66]	0,10 [0,06; 0,14]
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Ja	4 (4)	53 (13)
Median OS, Monate [95 %- KI]		NE [1,9; NE]	6,4 [5,2; 9,8]
3-Monats-Rate [95 %-KI]		0,75 [0,13; 0,96]	0,79 [0,66; 0,88]
6-Monats-Rate [95 %-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,57 [0,42; 0,69]
12-Monats-Rate [95 %-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,32 [0,20; 0,44]
18-Monats-Rate [95 %-KI]		0,50 [0,06; 0,84]	0,26 [0,15; 0,38]
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Nein	17 (17)	34 (9)
Median OS, Monate [95 %- KI]		NE [4,9; NE]	4,0 [2,4; 5,9]
3-Monats-Rate [95 %-KI]		0,88 [0,61; 0,97]	0,62 [0,43; 0,76]
6-Monats-Rate [95 %-KI]		0,76 [0,49; 0,90]	0,32 [0,18; 0,48]
12-Monats-Rate [95 %-KI]		0,65 [0,38; 0,82]	0,15 [0,05; 0,28]
18-Monats-Rate [95 %-KI]		0,65 [0,38; 0,82]	0,09 [0,02; 0,21]

Parameter	SCT ¹	ZUMA-1 mITT (N = 98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N = 397)
<i>Zusammenfassung, n (%)</i>		98 (100)	397 (100)
Median OS, Monate [95 %-KI]		NE [11,5; NE]	4,0 [3,4; 5,1]
3-Monats-Rate [95 %-KI]		0,93 [0,86; 0,97]	0,60 [0,55; 0,65]
6-Monats-Rate [95 %-KI]		0,74 [0,65; 0,82]	0,36 [0,31; 0,41]
12-Monats-Rate [95 %-KI]		0,59 [0,48; 0,68]	0,18 [0,14; 0,22]
18-Monats-Rate [95 %-KI]		0,53 [0,41; 0,64]	0,14 [0,10; 0,18]
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse SCHOLAR-1, Tabelle SSAP1-5.1 und Tabelle SSAP1-6.1 [67])			
¹ SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität			
Hinweis: Zum Zweck der Vergleichbarkeit wird das Gesamtüberleben von ZUMA-1 ausgehend vom Zeitpunkt der SCT bei den Patienten im SCT-Stratum berechnet und unterscheidet sich daher von dem in ZUMA-1 berichteten Endpunkt.			
(A)SCT = (Autologous) Stem Cell Transplantation ([autologe] Stammzelltransplantation); mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Population; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar)			

Bezüglich des Gesamtüberlebens betrug der standardisierte Schätzer (stratifiziert nach Therapierefraktärität und SCT) im Verhältnis zu den Patienten in ZUMA-1, welche in die präspezifizierten Strata fielen, in SCHOLAR-1 für das mediane Gesamtüberleben 4,0 Monate mit 3-, 6-, 12- bzw. 18-Monats-Überlebensraten von 60, 36, 18 bzw. 14 %. Im Vergleich dazu betragen die entsprechenden Werte in ZUMA-1 93, 74, 59 bzw. 53 %. Hier zeigt sich ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel.

Tabelle 4-49: Standardisierte Schätzer für die Überlebensraten (stratifiziert nach Therapierefraktärität und ECOG-PS) – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)

Parameter	ECOG-PS	ZUMA-1 mITT (N = 98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N = 397)
<i>Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien, n (%)</i>	0 – 1	77 (79)	121 (30)
Median OS, Monate [95 %-KI]		NE [11,5; NE]	5,9 [4,6; 7,6]
3-Monats-Rate [95 %-KI]		0,96 [0,88; 0,99]	0,74 [0,66; 0,81]
6-Monats-Rate [95 %-KI]		0,79 [0,68; 0,87]	0,50 [0,40; 0,58]
12-Monats-Rate [95 %-KI]		0,60 [0,48; 0,70]	0,27 [0,19; 0,35]
18-Monats-Rate [95 %-KI]		0,51 [0,36; 0,64]	0,24 [0,17; 0,32]

Parameter	ECOG-PS	ZUMA-1 mITT (N = 98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N = 397)
<i>Refraktär nach ≥ 2 Therapielinien, n (%)</i>	2 – 4	0 (0)	37 (9)
Median OS, Monate [95 %-KI]		NE [NE; NE]	2,4 [1,4; 2,9]
3-Monats-Rate [95 %-KI]		NE [NE; NE]	0,32 [0,18; 0,47]
6-Monats-Rate [95 %-KI]		NE [NE; NE]	0,14 [0,05; 0,26]
12-Monats-Rate [95 %-KI]		NE [NE; NE]	0,08 [0,02; 0,20]
18-Monats-Rate [95 %-KI]		NE [NE; NE]	0,03 [0,00; 0,12]
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	0 – 1	21 (21)	40 (10)
Median OS, Monate [95 %-KI]		NE [7,3; NE]	5,3 [4,1; 6,6]
3-Monats-Rate [95 %-KI]		0,90 [0,67; 0,98]	0,73 [0,56; 0,84]
6-Monats-Rate [95 %-KI]		0,76 [0,52; 0,89]	0,48 [0,32; 0,62]
12-Monats-Rate [95 %-KI]		0,62 [0,38; 0,79]	0,25 [0,13; 0,39]
18-Monats-Rate [95 %-KI]		0,62 [0,38; 0,79]	0,17 [0,07; 0,30]
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	2 – 4	0 (0)	4 (1)
Median OS, Monate [95 %-KI]		NE [NE; NE]	3,3 [1,1; 18,2]
3-Monats-Rate [95 %-KI]		NE [NE; NE]	0,50 [0,06; 0,84]
6-Monats-Rate [95 %-KI]		NE [NE; NE]	0,25 [0,01; 0,67]
12-Monats-Rate [95 %-KI]		NE [NE; NE]	0,25 [0,01; 0,67]
18-Monats-Rate [95 %-KI]		NE [NE; NE]	0,25 [0,01; 0,67]
<i>Zusammenfassung, n (%)</i>		98 (100)	202 (51)
Median OS, Monate [95 %-KI]		NE [12,0; NE]	5,8 [5,1; 6,7]
3-Monats-Rate [95 %-KI]		0,95 [0,88; 0,98]	0,74 [0,70; 0,78]
6-Monats-Rate [95 %-KI]		0,79 [0,69; 0,85]	0,49 [0,44; 0,54]
12-Monats-Rate [95 %-KI]		0,60 [0,50; 0,69]	0,25 [0,01; 0,37]
18-Monats-Rate [95 %-KI]		0,54 [0,42; 0,64]	0,23 [0,18; 0,27]
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse SCHOLAR-1, Tabelle SSAP1-5.1.1 und Tabelle SSAP1-6.1.1 [67])			
Hinweis: Der ECOG-PS wird in ZUMA-1 bei Studienbeginn bewertet und in SCHOLAR-1 innerhalb von 3 Monaten nach Bestimmung des refraktären Status beurteilt.			
ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Population; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation)			

Bezüglich des Gesamtüberlebens betrug der standardisierte Schätzer (stratifiziert nach Therapierefraktarität und ECOG-PS) im Verhältnis zu den Patienten in ZUMA-1, welche in die präspezifizierten Strata fielen, in SCHOLAR-1 für das mediane Gesamtüberleben 5,8 Monate mit 3-, 6-, 12- bzw. 18-Monats-Überlebensraten von 74, 49, 25 bzw. 23 %. Im Vergleich dazu betragen die entsprechenden Werte in ZUMA-1 95, 79, 60 bzw. 54 % und das mediane Gesamtüberleben war noch nicht erreicht. Hier zeigt sich ebenfalls ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel.

Die Ergebnisse des standardisierten Vergleichs des Gesamtüberlebens sind nachfolgend dargestellt:

Tabelle 4-50: Standardisierter Vergleich des Gesamtüberlebens – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)

Parameter	ZUMA-1 mITT (N = 98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N = 397)	Standardisierte Differenz/Ratio [95 %-KI]
Medianes OS, Monate	NE	4,0	NE [NE; 12,7]
3-Monats-Überlebensrate	0,93	0,60	1,54 [1,41; 1,71]
6-Monats-Überlebensrate	0,74	0,36	2,09 [1,77; 2,47]
12-Monats-Überlebensrate	0,59	0,18	3,30 [2,55; 4,32]
18-Monats-Überlebensrate	0,53	0,14	3,81 [2,81; 5,35]

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse SCHOLAR-1, Tabelle SSAP1-8.1 [67])
mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Population; KI = Konfidenzintervall;
OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); NE = not evaluable (nicht auswertbar)

Die standardisierte Differenz des medianen Gesamtüberlebens konnte nicht bestimmt werden, da das mediane Gesamtüberleben in ZUMA-1 noch nicht erreicht war. Die standardisierten Ratios der 3-, 6-, 12- bzw. 18-Monats-Überlebensraten betragen 1,54 (95 %-KI: [1,41; 1,71]), 2,09 (95 %-KI: [1,77; 2,47]), 3,30 (95 %-KI: [2,55; 4,32]) bzw. 3,81 (95 %-KI: [2,81; 5,35]).

Tabelle 4-51: Standardisierter Vergleich des Gesamtüberlebens (stratifiziert nach Therapierefraktarität und ECOG-PS) – weitere Untersuchungen

Parameter	ZUMA-1 mITT (N = 98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N = 397)	Standardisierte Differenz/Ratio [95 %-KI]
Medianes OS, Monate	NE	5,8	NE [NE; 10,9]
3-Monats-Überlebensrate	0,95	0,74	1,28 [1,20; 1,37]
6-Monats-Überlebensrate	0,79	0,49	1,60 [1,41; 1,81]
12-Monats-Überlebensrate	0,60	0,26	2,29 [1,88; 2,78]
18-Monats-Überlebensrate	0,54	0,23	2,39 [1,88; 2,98]

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse SCHOLAR-1, Tabelle SSAP1-8.1.1 [67])

Hinweis: Der ECOG-PS wird in ZUMA-1 bei Studienbeginn bewertet und in SCHOLAR-1 innerhalb von 3 Monaten nach Bestimmung des refraktären Status beurteilt.

ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Population; KI = Konfidenzintervall; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); NE = not evaluable (nicht auswertbar)

Die standardisierte Differenz des medianen Gesamtüberlebens konnte nicht bestimmt werden, da das mediane Gesamtüberleben in ZUMA-1 noch nicht erreicht war. Die standardisierten Ratios der 3-, 6-, 12- bzw. 18-Monats-Überlebensraten betragen 1,28 (95 %-KI: [1,20; 1,37]), 1,60 (95 %-KI: [1,41; 1,81]), 2,29 (95 %-KI: [1,88; 2,78]) bzw. 2,39 (95 %-KI: [1,88; 2,98]).

Tabelle 4-52: Standardisierter Vergleich des Gesamtüberlebens: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell (stratifiziert nach Therapierefrakterität und SCT) – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)

Parameter	SCT ¹	ZUMA-1 mITT (N = 98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N = 397)	Wert
<i>Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien, n (%)</i>	Ja	9 (9)	85 (21)	
Regressionskoeffizient [95 %-KI]				0,51 [-0,43; 1,45]
Hazard Ratio [95 %-KI]				1,67 [0,65; 4,26]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				471,226

Parameter	SCT ¹	ZUMA-1 mITT (N = 98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N = 397)	Wert
<i>Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien, n (%)</i>	Nein	68 (69)	225 (57)	
Regressionskoeffizient [95 %- KI]				-1,47 [-1,86; -1,07]
Hazard Ratio [95 %-KI]				0,23 [0,16; 0,34]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				2311,609
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Ja	4 (4)	53 (13)	
Regressionskoeffizient [95 %- KI]				NA
Hazard Ratio [95 %-KI]				NA
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				NA
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	Nein	17 (17)	34 (9)	
Regressionskoeffizient [95 %- KI]				-1,48 [-2,37; -0,60]
Hazard Ratio [95 %-KI]				0,23 [0,09; 0,55]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				241,075
<i>Stratifiziertes Cox- Proportional-Hazards-Modell, n (%)</i>		94 (96)	344 (87)	
Regressionskoeffizient [95 %- KI]				-1,34 [-1,68; -1,00]
Hazard Ratio [95 %-KI]				0,26 [0,19; 0,37]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				3034,007
p-Wert				< 0,0001
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse SCHOLAR-1, Tabelle SSAP1-11.1 [67])				
¹ SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität				
Hinweis: Zum Zweck der Vergleichbarkeit wird das Gesamtüberleben von ZUMA-1 ausgehend vom Zeitpunkt der SCT bei den Patienten im SCT-Stratum berechnet und unterscheidet sich daher von dem in ZUMA-1 berichteten Endpunkt. Strata mit weniger als 5 Patienten in ZUMA-1 oder SCHOLAR-1 werden im stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berücksichtigt.				
(A)SCT = (Autologous) Stem Cell Transplantation ([autologe] Stammzelltransplantation); mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Population; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; KI = Konfidenzintervall; NA = not available (nicht verfügbar)				

Das Hazard Ratio des nach den präspezifizierten Kovariaten stratifizierten Cox-Modells lag bei 0,26 (95 %-KI: [0,19; 0,37]). Das Mortalitätsrisiko ist somit unter der Behandlung mit Axi-Cel gegenüber der Salvage-Therapie in SCHOLAR-1 um 74 % reduziert. Der zugehörige p-Wert war signifikant und lag bei $p < 0,0001$.

Tabelle 4-53: Standardisierter Vergleich des Gesamtüberlebens: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell (stratifiziert nach Therapierefrakterität und ECOG-PS) – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)

Parameter	ECOG-PS	ZUMA-1 mITT (N = 98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N = 397)	Wert
<i>Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien, n (%)</i>	0 – 1	77 (79)	121 (30)	
Regressionskoeffizient [95 %-KI]				-0,96 [-1,35; -0,56]
Hazard Ratio [95 %-KI]				0,38 [0,26; 0,57]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				1220,704
<i>Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien, n (%)</i>	2 – 4	0 (0)	37 (9)	
Regressionskoeffizient [95 %-KI]				NA
Hazard Ratio [95 %-KI]				NA
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				NA
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	0 – 1	21 (21)	40 (10)	
Regressionskoeffizient [95 %-KI]				-1,17 [-1,95; -0,39]
Hazard Ratio [95 %-KI]				0,31 [0,14; 0,68]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				291,673
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)</i>	2 – 4	0 (0)	4 (1)	
Regressionskoeffizient [95 %-KI]				NA
Hazard Ratio [95 %-KI]				NA
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				NA

Parameter	ECOG-PS	ZUMA-1 mITT (N = 98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N = 397)	Wert
Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell ¹ , n (%)		98 (100)	161 (41)	
Regressionskoeffizient [95 %-KI]				-1,00 [-1,35; -0,65]
Hazard Ratio [95 %-KI]				0,37 [0,26; 0,52]
-2 log partielle Wahrscheinlichkeit				1512,606
p-Wert ²				< 0,0001
<p>Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse SCHOLAR-1, Tabelle SSAP1-11.1.1 [67])</p> <p>Hinweis: Der ECOG-PS wird in ZUMA-1 bei Studienbeginn bewertet und in SCHOLAR-1 innerhalb von 3 Monaten nach Bestimmung des refraktären Status beurteilt.</p> <p>Strata mit weniger als 5 Patienten in ZUMA-1 oder SCHOLAR-1 wurden bei der Anpassung des stratifizierten Cox-PH-Modells und beim Testen der Modellannahmen durch Anpassung stratumspezifischer Modelle ausgelassen.</p> <p>¹ Die Chi-Quadrat-Teststatistik ist gleich der Differenz zwischen der -2 log-patiellen Wahrscheinlichkeit für das stratifizierte Cox Proportional Hazards Modell und der Summe der -2 log partiellen Wahrscheinlichkeit für die stratumspezifischen Cox Proportional Hazards Modelle.</p> <p>² Der p-Wert dient der Testung der Nullhypothese. Bei einer Nullhypothese ist das Gesamtrisikoverhältnis gleich eins. Dieser Test ist gültig, wenn die Annahme gültig ist.</p> <p>ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Analyse; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; KI = Konfidenzintervall; NA = nicht verfügbar (not available); ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation)</p>				

Das Hazard Ratio des nach den präspezifizierten Kovariaten stratifizierten Cox-Modells lag bei 0,37 (95 %-KI: [0,26; 0,52]). Das Mortalitätsrisiko ist somit unter der Behandlung mit Axi-Cel gegenüber der Salvage-Therapie in SCHOLAR-1 um 63 % reduziert. Der zugehörige p-Wert war signifikant und lag bei $p < 0,0001$.

Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR

Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR

Studie	Operationalisierung
Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel	
Aurer <i>et al.</i> , 2002	Das Gesamtüberleben wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

Studie	Operationalisierung
Eyre <i>et al.</i> , 2016	Das Gesamtüberleben wurde vom Beginn der Pixantron-Behandlung bis zum Datum des Todes berechnet oder die Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert.
Olivieri <i>et al.</i> , 2005	Das Gesamtüberleben wurde ab dem Tag berechnet, an dem die Behandlung begann, bis zum Tod jeglicher Ursache oder dem letzten Follow-up. Die Wahrscheinlichkeit für das Überleben wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und dargestellt.
Pan <i>et al.</i> , 2002	Das Gesamtüberleben wurde von der ersten Dosis von Rituximab bis zum Tod jeglicher Ursache berechnet. Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Erstellung der Überlebenskurven verwendet.
Pettengell <i>et al.</i> , 2012	Das Gesamtüberleben wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode und des unstratifizierten Log-Rank-Tests bewertet.
Wilder <i>et al.</i> , 2001	Die Publikation beschreibt keine Operationalisierung für das Gesamtüberleben.
Allogene Stammzelltransplantation	
Armand <i>et al.</i> , 2008	Das Gesamtüberleben wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von der allogenen Stammzelltransplantation bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die am Leben waren oder im Follow-up verlorengingen, wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert.
Avivi <i>et al.</i> , 2014	Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von der allogenen Stammzelltransplantation bis zum Tod jeglicher Ursache. Überlebende Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert.
Bacher <i>et al.</i> , 2012	Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von der allogenen Stammzelltransplantation bis zum Zeitpunkt des Todes oder des letzten Kontaktes. Die univariate Wahrscheinlichkeit für das Überleben wurde mittels des Kaplan-Meier-Schätzers berechnet.
Fenske <i>et al.</i> , 2016	Die Publikation beschreibt keine Operationalisierung für das Gesamtüberleben.
Ghobadi <i>et al.</i> , 2015	Die Publikation beschreibt keine Operationalisierung für das Gesamtüberleben.
Heinzelmann <i>et al.</i> , 2018	Das Gesamtüberleben war definiert als die Anzahl von Tagen nach der allogenen Stammzelltransplantation bis zum Tod jeglicher Ursache. Das Ergebnis des Gesamtüberlebens wurde unter Verwendung einer univariaten statistischen Analyse (Kaplan-Meier-Schätzer, Log-Rank-Test, U-Test) durchgeführt.
Lazarus <i>et al.</i> , 2010	Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von der allogenen Stammzelltransplantation bis zum Zeitpunkt des Todes oder des letzten Kontaktes. Die univariate Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens wurde unter Verwendung des Kaplan-Meier-Schätzers berechnet.
Rigacci <i>et al.</i> , 2012	Das Gesamtüberleben wurde von der allogenen Stammzelltransplantation bis zum Tod jeglicher Ursache oder zum letzten Kontakt berechnet. Das Gesamtüberleben wurde unter Verwendung des Kaplan-Meier-Produktschätzers berechnet.
van Kampen <i>et al.</i> , 2011	Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit vom Datum der allogenen Stammzelltransplantation bis zum Todesdatum oder letzten Follow-up.
Hinweis: Die Operationalisierung des Endpunktes „Gesamtüberleben“ von ZUMA-1 ist in Tabelle 4-41 dargestellt.	

Für den historischen Vergleich zwischen ZUMA-1 und Studien, welche mittels der systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden, konnten bisher nur Daten zum Gesamtüberleben nach einem Jahr berücksichtigt werden. Dies liegt darin begründet, dass aus ZUMA-1 noch keine Daten für das Gesamtüberleben nach 24 Monaten vorliegen. Zudem konnten auch keine Studien berücksichtigt werden, die ein medianes Gesamtüberleben berichten, da dieser Endpunkt in ZUMA-1 aufgrund der sehr guten Wirksamkeit von Axi-Cel noch nicht erreicht wurde.

Vergleich ZUMA-1 vs. Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnte eine Studie für bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel identifiziert werden, die das Gesamtüberleben nach einem Jahr berichtet. Weitere Studien, die für den historischen Vergleich zur Analyse anderer Endpunkte verwendet werden, berichten das Gesamtüberleben nach zwei oder mehr Jahren bzw. als Median.

Tabelle 4-55: „Gesamtüberleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel

	Parameter*	Gesamtüberleben nach 1 Jahr [%] ^{#, §}
ZUMA-1 mITT	ZUMA-1 mITT (N = 101) [95 %-KI] [99 %-KI]	60,40 [50,17; 69,99] [47,11; 72,67]
Eingeschlossene Studie	Eyre <i>et al.</i>, 2016 (N = 90) [95 %-KI] [99 %-KI]	15,56 [8,77; 24,72] [7,20; 27,71]
Vergleich ZUMA-1 vs. eingeschlossene Studie	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	0,47 [0,36; 0,61] < 0,0001
<p>* Es werden nur die für den historischen Vergleich verwendeten Patienten angegeben.</p> <p># Die angegebenen Werte können aufgrund der neuen Berechnung für den historischen Vergleich von den Werten in den jeweiligen Publikationen oder des Studienberichtes abweichen.</p> <p>§ Für die einzelnen Studien wurden KIs nach Clopper-Pearson [69] mit Hilfe des R [70] -Paketes meta [71] berechnet.</p> <p>SLR = systematische Literaturrecherche; mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Population; KI = Konfidenzintervall</p>		

Das Gesamtüberleben der mITT-Population in ZUMA-1 nach einem Jahr beträgt 60,4 % im Vergleich zu 15,6 % bei Patienten aus der Studie von Eyre *et al.* Das relative Risiko für das Gesamtüberleben beträgt 0,47 mit einem signifikanten p-Wert von $p < 0,0001$ (95 %-KI: [0,36; 0,61]).

Vergleich ZUMA-1 vs. allogene Stammzelltransplantation

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten neun Studien für alloSCT identifiziert werden, die das Gesamtüberleben nach einem Jahr berichten.

Tabelle 4-56: „Gesamtüberleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Allogene Stammzelltransplantation

	Parameter*	Gesamtüberleben nach 1 Jahr (%)^{#, §}
ZUMA-1 mITT	ZUMA-1 mITT (N = 101) [95 %-KI] [99 %-KI]	60,40 [50,17; 69,99] [47,11; 72,67]
Eingeschlossene Studien	Armand <i>et al.</i>, 2008 (N = 23) [95 %-KI] [99 %-KI]	69,57 [47,08; 86,79] [40,79; 90,26]
	Avivi <i>et al.</i>, 2014 (N = 473) [95 %-KI] [99 %-KI]	53,91 [49,30; 58,47] [47,89; 59,86]
	Bacher <i>et al.</i>, 2012 (N = 396) [95 %-KI] [99 %-KI]	42,42 [37,50; 47,46] [36,03; 49,01]
	Fenske <i>et al.</i>, 2016 (N = 503) [95 %-KI] [99 %-KI]	53,88 [49,41; 58,30] [48,04; 59,64]
	Ghobadi <i>et al.</i>, 2015 (N = 42) [95 %-KI] [99 %-KI]	40,48 [25,63; 56,72] [21,84; 61,31]
	Heinzelmann <i>et al.</i>, 2018 (N = 33) [95 %-KI] [99 %-KI]	48,48 [30,80; 66,46] [26,22; 71,19]
	Lazarus <i>et al.</i>, 2010 (N = 79) [95 %-KI] [99 %-KI]	32,91 [22,75; 44,40] [20,06; 47,88]
	Rigacci <i>et al.</i>, 2012 (N = 165)	54,55

	Parameter*	Gesamtüberleben nach 1 Jahr (%) ^{#, §}
	[95 %-KI]	[46,62; 62,30]
	[99 %-KI]	[44,25; 64,58]
	van Kampen <i>et al.</i> , 2011 (N = 101)	65,35
	[95 %-KI]	[55,23; 74,54]
	[99 %-KI]	[52,15; 77,06]
Vergleich ZUMA-1 vs. Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien (random effects model)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	0,80 [0,58; 1,11] 0,0657

* Es werden nur die für den historischen Vergleich verwendeten Patienten angegeben.
 # Die angegebenen Werte können aufgrund der neuen Berechnung für den historischen Vergleich von den Werten in den jeweiligen Publikationen oder des Studienberichtes abweichen.
 § Für die einzelnen Studien wurden KIs nach Clopper-Pearson [69] mit Hilfe des R [70] -Paketes meta [71] berechnet.
 SLR = systematische Literaturrecherche; mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Population; KI = Konfidenzintervall

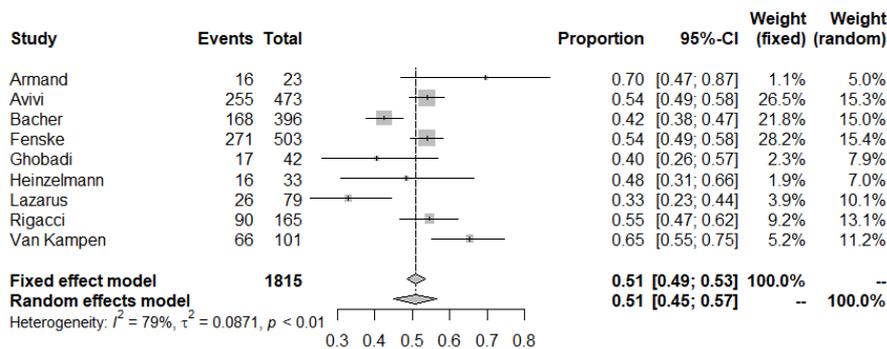


Abbildung 4-18: Meta-Analyse der neun eingeschlossenen Studien zu „Gesamtüberleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – alloSCT – 95 %-KI

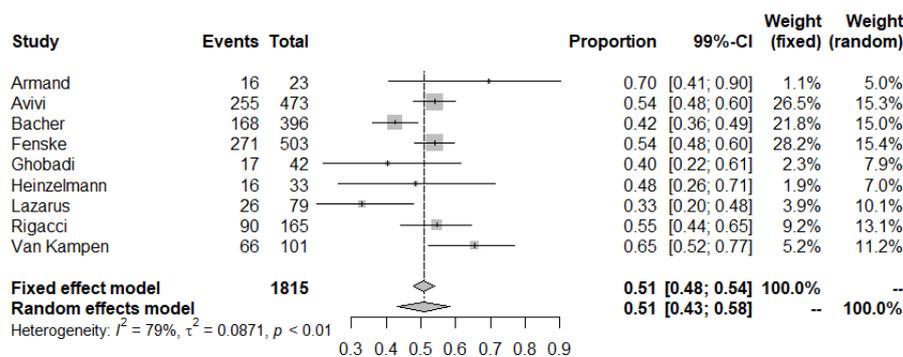


Abbildung 4-19: Meta-Analyse der neun eingeschlossenen Studien zu „Gesamtüberleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – alloSCT – 99 %-KI

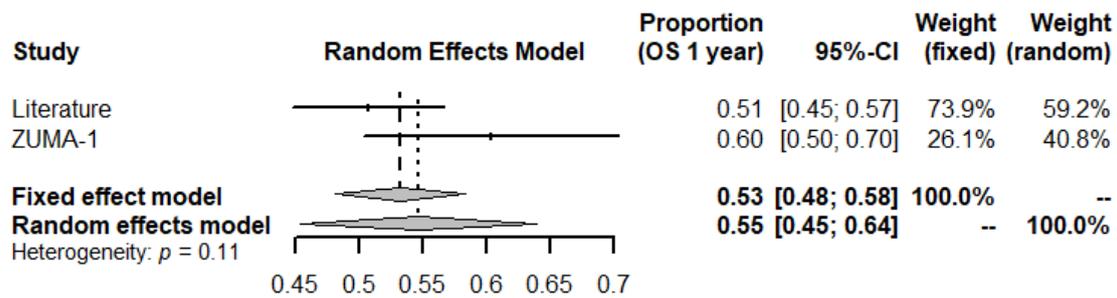


Abbildung 4-20: Vergleich der Meta-Analyse der neun eingeschlossenen Studien mit ZUMA-1 zu „Gesamtüberleben“ – alloSCT

Das Gesamtüberleben der mITT-Population in ZUMA-1 nach einem Jahr beträgt 60,4 % im Vergleich zu 51,0 % (fixed effects model) bzw. 50,8 % (random effects model) bei Patienten aus der Meta-Analyse der neun eingeschlossenen Studien. Das relative Risiko beträgt 0,80 (random effects model; 95 %-KI: [0,58; 1,11]; $p = 0,0657$).

Da die gemeinsame Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse und ZUMA-1 jeweils die Angabe von n und N erfordert, muss die in der Meta-Analyse geschätzte Prozentzahl wieder auf ebendiese Angaben zurückgerechnet werden. Zum Zwecke der Darstellung muss zum geschätzten n wieder ein KI berechnet werden, das leicht von den KIs aus der Meta-Analyse abweichen kann.

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

4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-1	<p>Das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) war definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von Axi-Cel und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Patienten, welche die Kriterien für eine Krankheitsprogression bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum nicht erfüllten, wurden zum Tag ihrer letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung zensiert. Das PFS wurde unter Verwendung von Krankheitsbeurteilungen abgeleitet, die in der Studie vor Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie (mit Ausnahme von autologer Stammzelltransplantation) erhoben wurden. Die Ableitung des PFS schließt Krankheitsbeurteilungen aus, die nach einer erneuten Behandlung mit Axi-Cel durchgeführt wurden.</p> <p>Für das PFS sind Kaplan-Meier-Kurven sowie die entsprechenden Schätzer und 95 %-Konfidenzintervalle zu erzeugen. Der Anteil an lebenden und progressionsfreien Patienten ist in 3-Monats-Intervallen abzuschätzen. Die Anzahl an zensierten Patienten sowie die Gründe für die Zensierung werden zusammengefasst. Die PFS-Analysen werden sowohl für die Beurteilung durch den Prüfarzt als auch für die zentrale Beurteilung vorgenommen, beides basierend auf den IWG 2007 Kriterien [11].</p>
SCHOLAR-1	Der Endpunkt wurde in SCHOLAR-1 nicht erhoben.
PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); IWG = International Working Group	

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

Da es sich bei der pivotalen Studie ZUMA-1 um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ als möglicherweise hoch verzerrt.

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

ZUMA-1

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

Parameter	Kohorte 1 (N = 77)	Kohorte 2 (N = 24)	Gesamt (N = 101)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	29 (38)	14 (58)	43 (43)
KM-Median PFS [95 %-KI], Monate	5,1 [3,0; 9,1]	NE [3,7; NE]	5,9 [3,3; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	45	8	53
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	3	2	5
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen	28	14	42
Anfang einer neuen Antikrebs-Therapie	1	0	1
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 3	62,1 [50,2; 71,9]	79,2 [57,0; 90,8]	66,2 [56,1; 74,5]
Monat 6	42,3 [31,1; 53,0]	70,8 [48,4; 84,9]	49,1 [39,0; 58,5]
Monat 9	39,6 [28,7; 50,4]	66,7 [44,3; 81,7]	46,1 [36,2; 55,5]
Monat 12	37,0 [26,3; 47,7]	66,7 [44,3; 81,7]	44,1 [34,3; 53,5]
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens 1,0 x 10 ⁶ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.			
mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group			

Die Schätzungen für den Anteil der Patienten mit einem PFS zu Monat 3, 6, 9 bzw. 12 betragen 66,2 %, 49,1 %, 46,1 % bzw. 44,1 % in der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets. Für Kohorte 1 lagen diese Werte bei 62,1 %, 42,3 %, 39,6 % bzw. 37,0 % und für Kohorte 2 entsprechend bei 79,2 %, 70,8 %, 66,7 % bzw. 66,7 %.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets ist nachfolgend dargestellt. Die mediane Dauer des PFS betrug für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets 5,9 Monate.

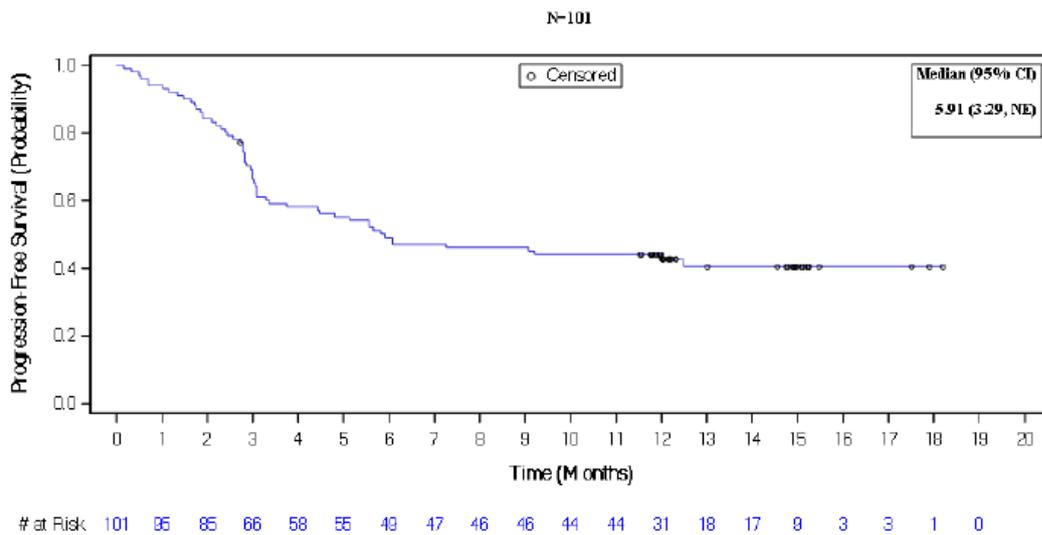


Abbildung 4-21: PFS für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets

Ferner werden ebenfalls die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS der einzelnen Kohorten dargestellt. Die mediane Dauer des PFS betrug für Kohorte 1 5,1 Monate, während das mediane PFS für Kohorte 2 noch nicht erreicht war.

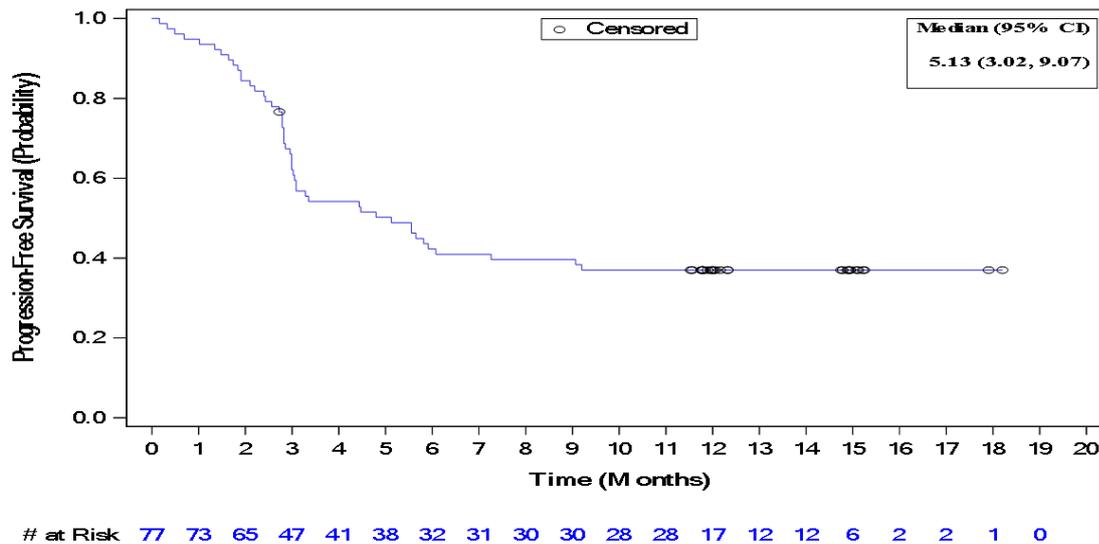


Abbildung 4-22: PFS für Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets

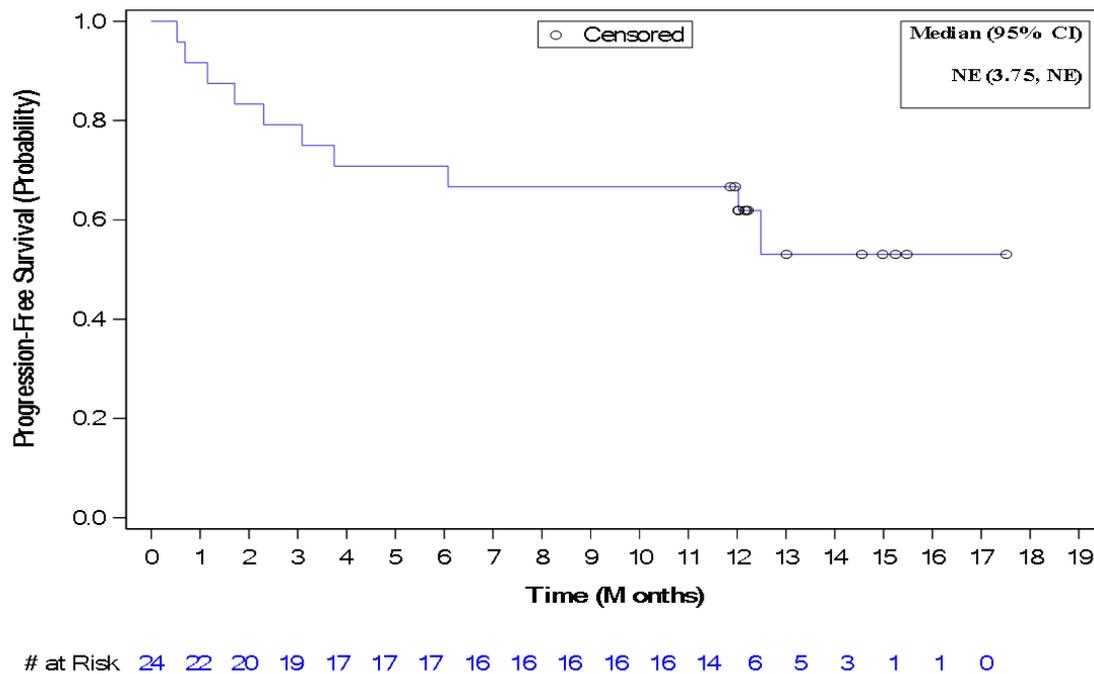


Abbildung 4-23: PFS für Kohorte 2 des mITT-Analyse-Sets

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind konsistent mit den Ergebnissen der primären Analyse.

Zusätzlich werden die Ergebnisse anhand des vollständigen Analyse-Sets und der zentralen Beurteilung des mITT-Analyse-Sets dargestellt.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen (vollständiges Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 81)	Kohorte 2 (N = 30)	Gesamt (N = 111)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	29 (36)	16 (53)	45 (41)
KM-Median PFS [95 %-KI], Monate	6,0 [3,9; 8,1]	13,7 [3,0; NE]	6,3 [4,0; 12,7]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	45	8	53
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	7	6	13
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen	28	16	44
Anfang einer neuen Antikrebs-Therapie	1	0	1

Parameter	Kohorte 1 (N = 81)	Kohorte 2 (N = 30)	Gesamt (N = 111)
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 3	80,2 [69,8; 87,4]	69,2 [49,2; 82,7]	77,3 [68,3; 84,1]
Monat 6	49,0 [37,7; 59,3]	61,9 [41,8; 76,9]	52,2 [42,4; 61,1]
Monat 9	38,9 [28,3; 49,4]	58,3 [38,3; 73,8]	43,8 [34,3; 52,9]
Monat 12	36,4 [26,0; 46,8]	58,3 [38,3; 73,8]	42,0 [32,6; 51,0]
Hinweis: Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.			
N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); IWG = International Working Group			

Die Schätzungen für den Anteil der Patienten mit einem PFS zu Monat 3, 6, 9 bzw. 12 betragen 77,3 %, 52,2 %, 43,8 % bzw. 42,0 % in der gepoolten Analyse des vollständigen Analyse-Sets.

Nachfolgend sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die gepoolte Analyse des vollständigen Analyse-Sets sowie jeweils einzeln für Kohorte 1 und 2 dargestellt.

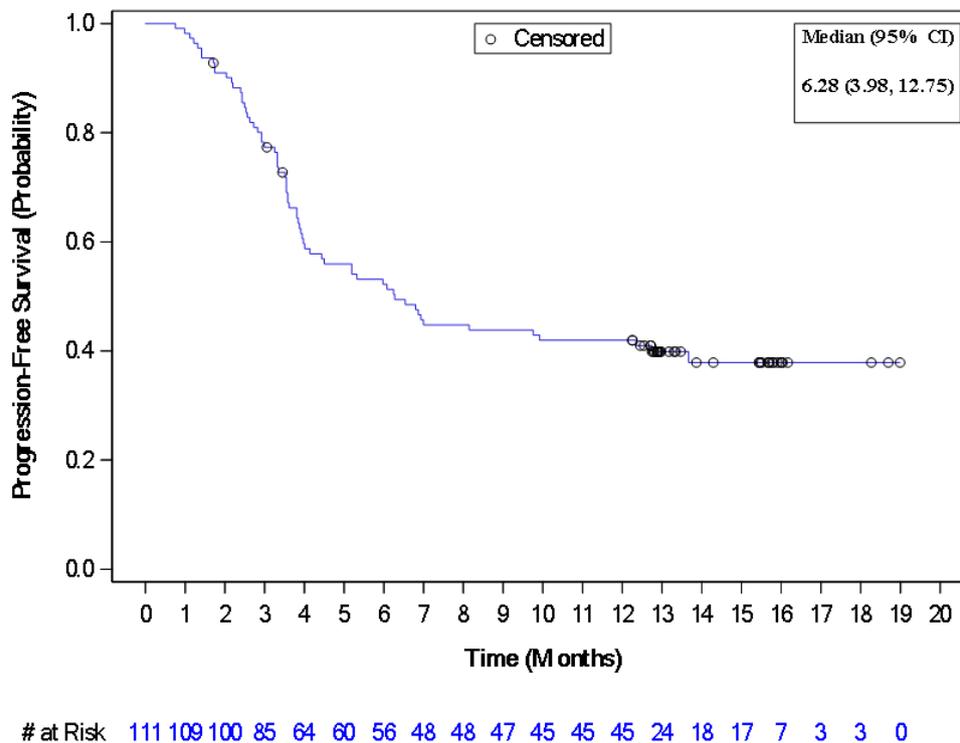


Abbildung 4-24: PFS für die gepoolte Analyse des vollständigen Analyse-Sets

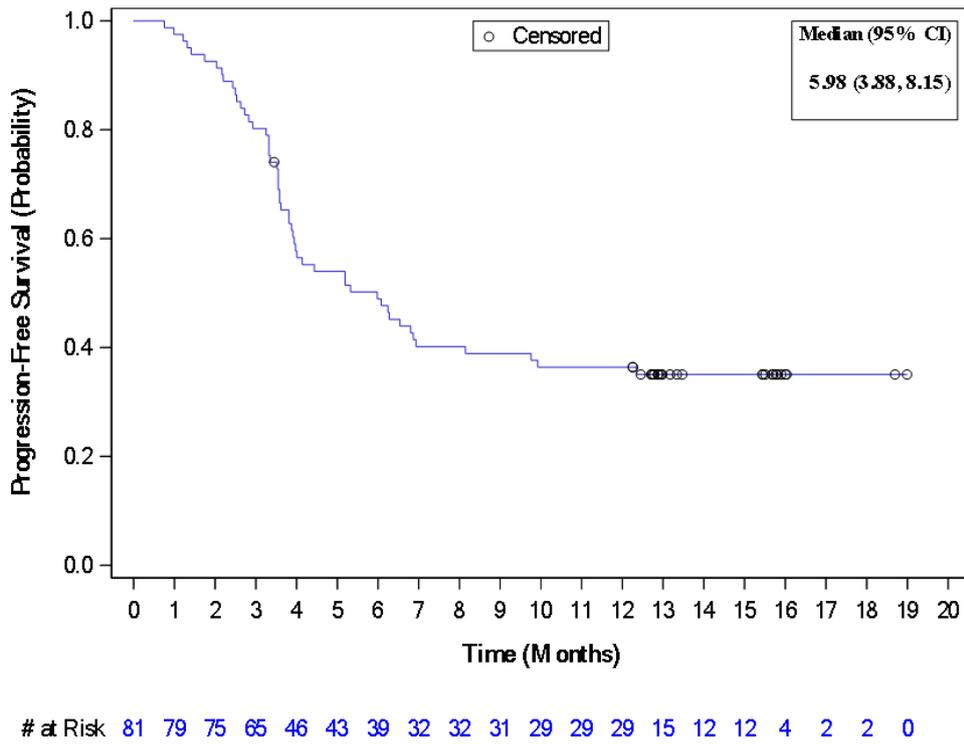


Abbildung 4-25: PFS für Kohorte 1 des vollständigen Analyse-Sets

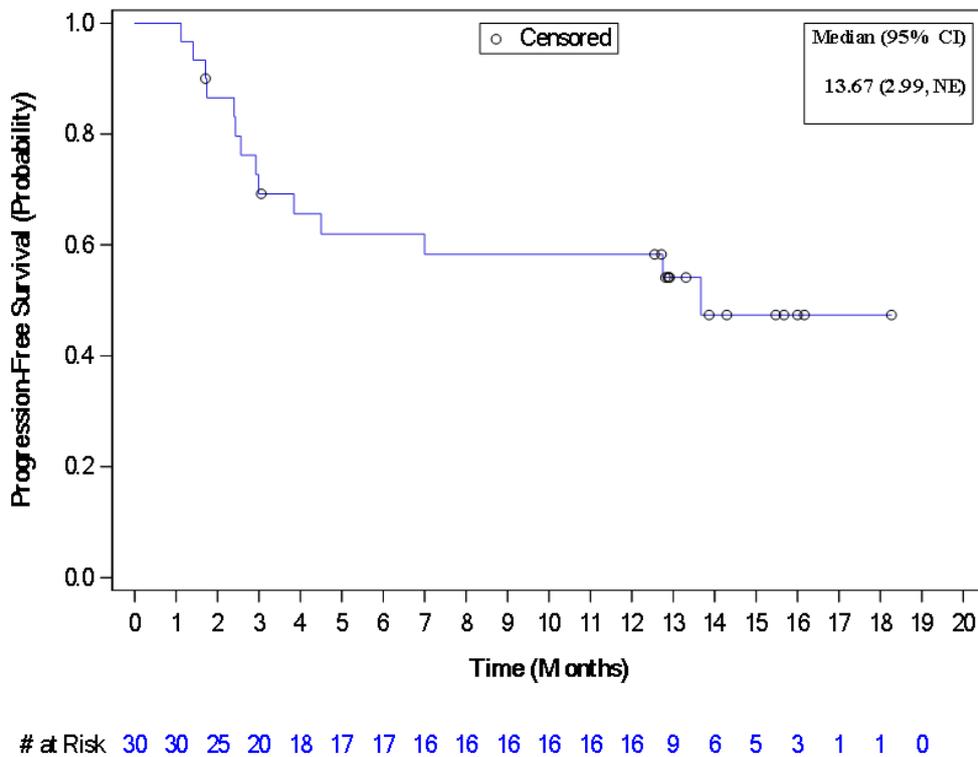


Abbildung 4-26: PFS für Kohorte 2 des vollständigen Analyse-Sets

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen (zentrale Beurteilung, mITT-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 77)	Kohorte 2 (N = 24)	Gesamt (N = 101)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	28 (36)	13 (54)	41 (41)
KM-Median PFS [95 %-KI], Monate	6,9 [4,5; 11,8]	12,5 [9,0; NE]	9,1 [5,8; 12,5]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	37	7	44
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	12	4	16
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen	25	13	38
Anfang einer neuen Antikrebs-Therapie	2	0	2
Ansprechen wurde noch nicht erreicht	1	0	1
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 3	70,9 [59,2; 79,8]	83,3 [61,5; 93,4]	73,9 [64,1; 81,4]
Monat 6	53,2 [41,3; 63,8]	79,2 [57,0; 90,8]	59,6 [49,2; 68,5]
Monat 9	44,6 [33,0; 55,5]	75,0 [52,6; 87,9]	52,1 [41,8; 61,5]
Monat 12	36,4 [25,2; 47,6]	62,5 [40,3; 78,4]	43,0 [32,9; 52,7]
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.			
mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group			

Die Schätzungen für den Anteil der Patienten mit einem PFS zu Monat 3, 6, 9 bzw. 12 betragen 73,9 %, 59,6 %, 52,1 % bzw. 43,0 % in der gepoolten Analyse der zentralen Beurteilung.

Nachfolgend sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die gepoolte Analyse der zentralen Beurteilung des vollständigen Analyse-Sets sowie jeweils einzeln für Kohorte 1 und 2 dargestellt.

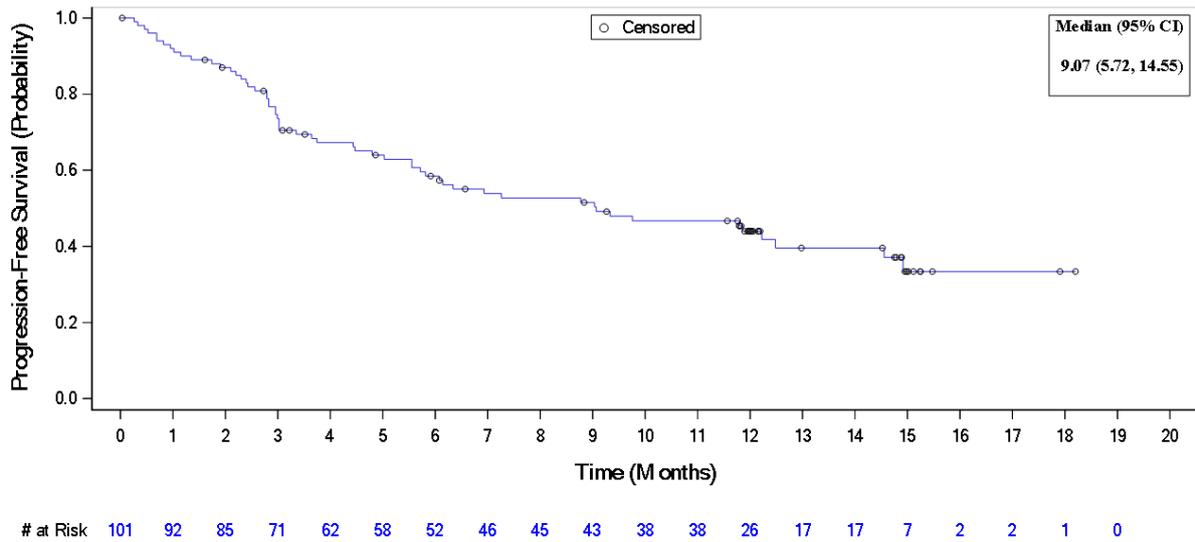


Abbildung 4-27: PFS für die gepoolte Analyse der zentralen Beurteilung des vollständigen Analyse-Sets

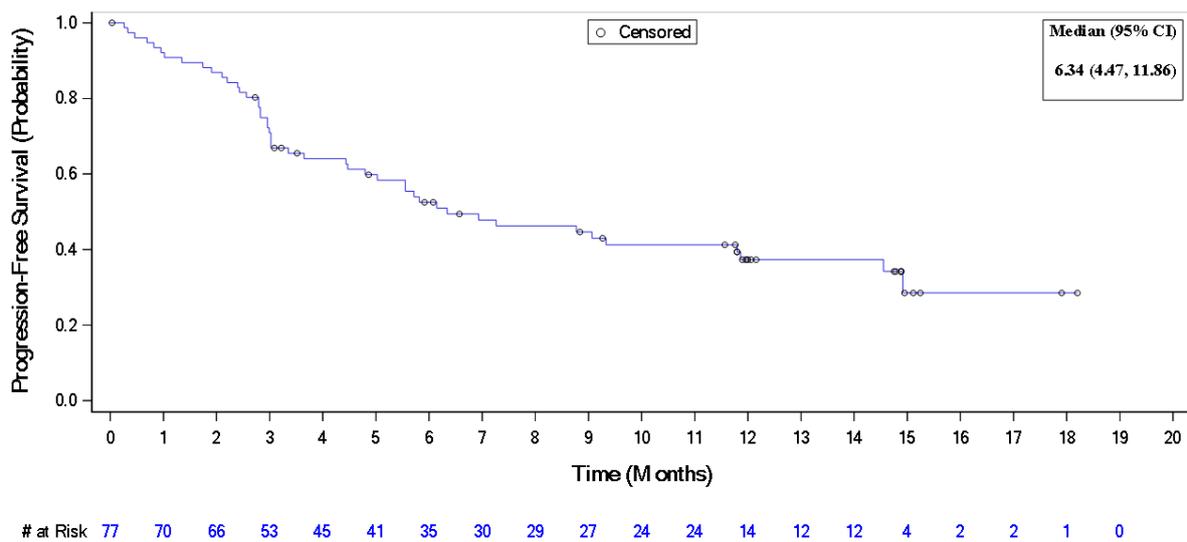


Abbildung 4-28: PFS basierend auf der zentralen Beurteilung für Kohorte 1 des vollständigen Analyse-Sets

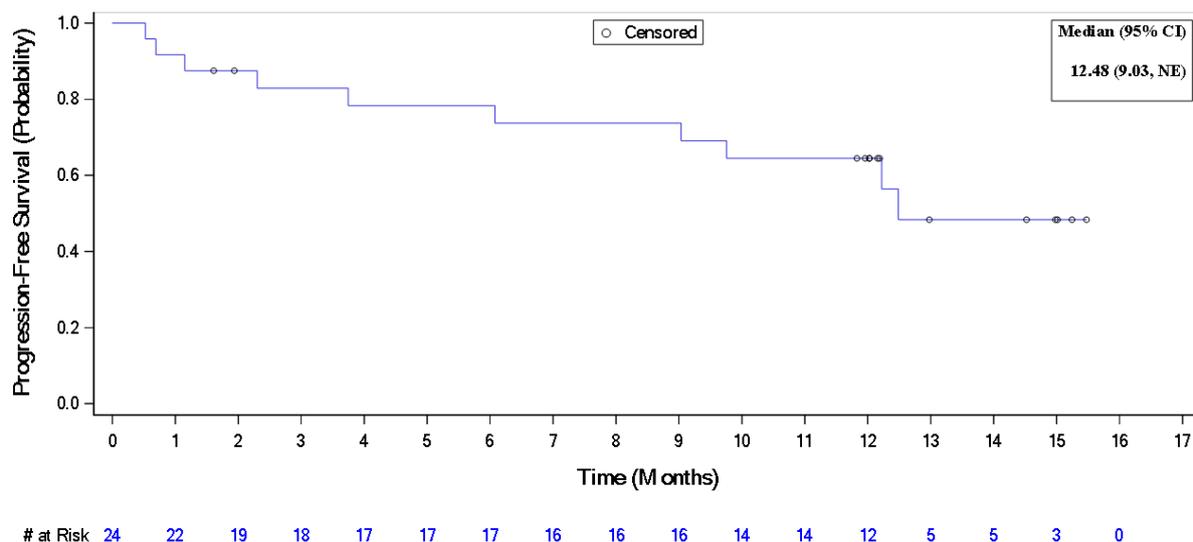


Abbildung 4-29: PFS basierend auf der zentralen Beurteilung für Kohorte 2 des vollständigen Analyse-Sets

Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit CR, PR oder ohne OR

Das PFS wurde sowohl bei den Patienten mit einer CR als auch bei den Patienten mit einer PR als bestem Ansprechen untersucht. Ebenfalls erhoben wurden Daten zu Patienten ohne OR.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ bei Patienten mit CR als bestem Ansprechen – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 41)	Kohorte 2 (N = 18)	Gesamt (N = 59)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	26 (63)	14 (78)	40 (68)
KM-Median PFS [95 %-KI], Monate	NE [9,1; NE]	NE [12,5; NE]	NE [NE; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	14	4	18
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	1	0	1
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen/anhaltende SD	26	14	40
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 3	87,8 [73,2; 94,7]	100,0 [NE; NE]	91,5 [80,8; 96,4]
Monat 6	70,7 [54,3; 82,2]	94,4 [66,6; 99,2]	78,0 [65,1; 86,6]
Monat 9	68,3 [51,7; 80,2]	88,9 [62,4; 97,1]	74,6 [61,4; 83,8]
Monat 12	63,4 [46,8; 76,1]	88,9 [62,4; 97,1]	71,2 [57,8; 81,0]
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.2.6.4 [63])			
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens 1,0 x 10 ⁶ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.			

Parameter	Kohorte 1 (N = 41)	Kohorte 2 (N = 18)	Gesamt (N = 59)
CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); SD = Stable Disease (stabile Erkrankung); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group			

Die Schätzungen für den Anteil der Patienten mit CR als bestem Ansprechen mit einem PFS zu Monat 3, 6, 9 bzw. 12 betragen 91,5 %, 78,0 %, 74,6 % bzw. 71,2 % in der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets. Für Kohorte 1 lagen diese Werte bei 87,8 %, 70,7 %, 68,3 % bzw. 63,4 % und für Kohorte 2 entsprechend bei 100,0 %, 94,4 %, 88,9 % bzw. 88,9 %.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ bei Patienten mit PR als bestem Ansprechen – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 23)	Kohorte 2 (N = 2)	Gesamt (N = 25)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	3 (13)	0 (0)	3 (12)
KM-Median PFS [95 %-KI], Monate	2,8 [2,4; 3,0]	2,0 [1,7; 2,3]	2,8 [2,3; 3,0]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	20	2	22
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen/anhaltende SD	2	0	2
Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie	1	0	1
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 3	32,8 [14,8; 52,1]	0,0 [NE; NE]	30,2 [13,6; 48,7]
Monat 6	9,4 [1,6; 25,7]	0,0 [NE; NE]	8,6 [1,5; 23,9]
Monat 9	9,4 [1,6; 25,7]	0,0 [NE; NE]	8,6 [1,5; 23,9]
Monat 12	9,4 [1,6; 25,7]	0,0 [NE; NE]	8,6 [1,5; 23,9]
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.2.6.6 [63])			
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens 1,0 x 10 ⁶ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfärztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.			
PR = Partial Response (partiell Ansprechen); mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); SD = Stable Disease (stabile Erkrankung); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group			

Die Schätzungen für den Anteil der Patienten mit PR als bestem Ansprechen mit einem PFS zu Monat 3, 6, 9 bzw. 12 betragen 30,2 %, 8,6 %, 8,6 % bzw. 8,6 % in der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets. Für Kohorte 1 lagen diese Werte zu Monat 3 bei 32,8 % bzw. zu Monat 6, 9 und 12 jeweils bei 9,4 % und für Kohorte 2 zu allen Prüfzeitpunkten bei 0,0 %.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ bei Patienten ohne OR – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 13)	Kohorte 2 (N = 4)	Gesamt (N = 17)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
KM-Median PFS [95 %-KI], Monate	1,7 [0,5; 3,4]	0,9 [0,5; 3,7]	1,5 [0,5; 3,4]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	11	2	13
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	2	2	4
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 3	30,8 [9,5; 55,4]	25,0 [0,9; 66,5]	29,4 [10,7; 51,1]
Monat 6	7,7 [0,5; 29,2]	0,0 [NE; NE]	5,9 [0,4; 23,5]
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.2.6.7 [63])			
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.			
OR = Objective Response (objektives Ansprechen); mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); SD = Stable Disease (stabile Erkrankung); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group			

Die Schätzungen für den Anteil der Patienten ohne OR mit einem PFS zu Monat 3 bzw. 6 betragen 29,4 % bzw. 5,9 % in der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets. Für Kohorte 1 lagen diese Werte bei 30,8 % bzw. 7,7 % und für Kohorte 2 entsprechend bei 25,0 % bzw. 0,0 %.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets sowie für die einzelne Kohorte ist für Patienten mit CR, PR oder ohne OR nachfolgend dargestellt.

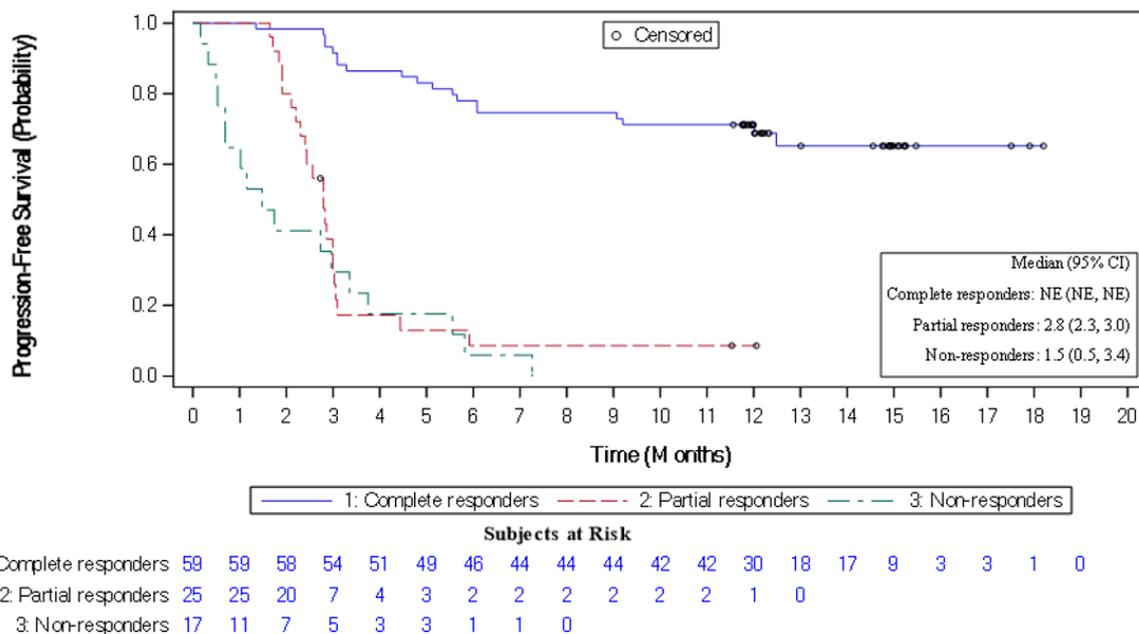


Abbildung 4-30: PFS für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets für Patienten mit CR, PR oder ohne OR

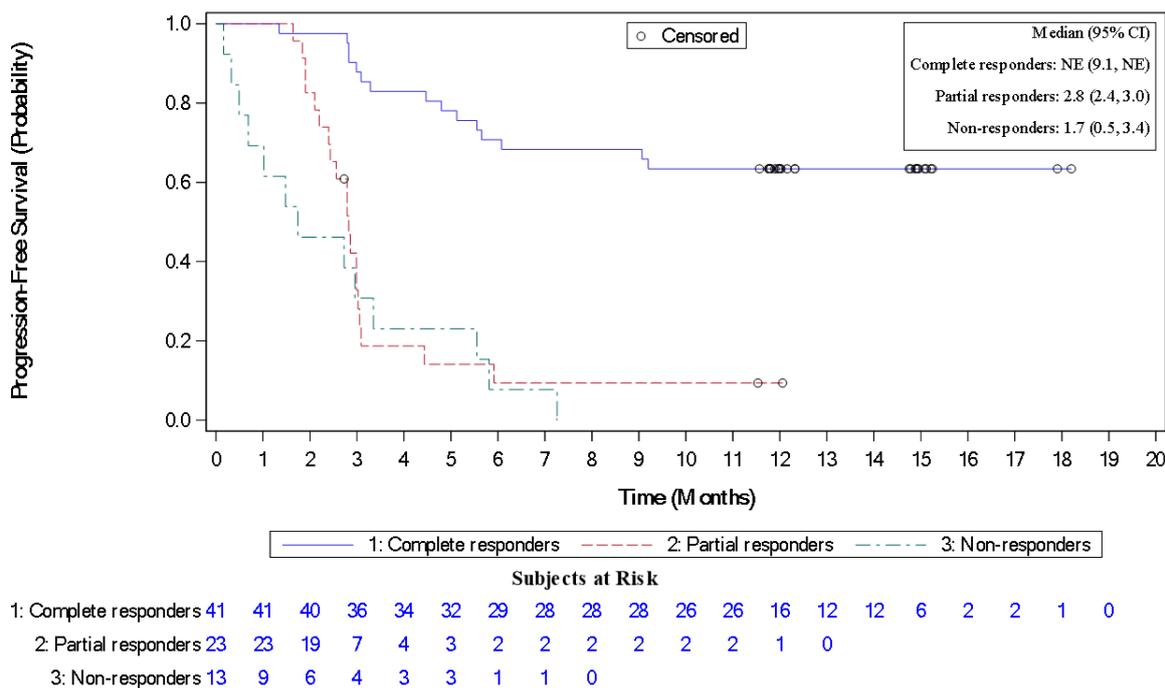


Abbildung 4-31: PFS für Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets für Patienten mit CR, PR oder ohne OR

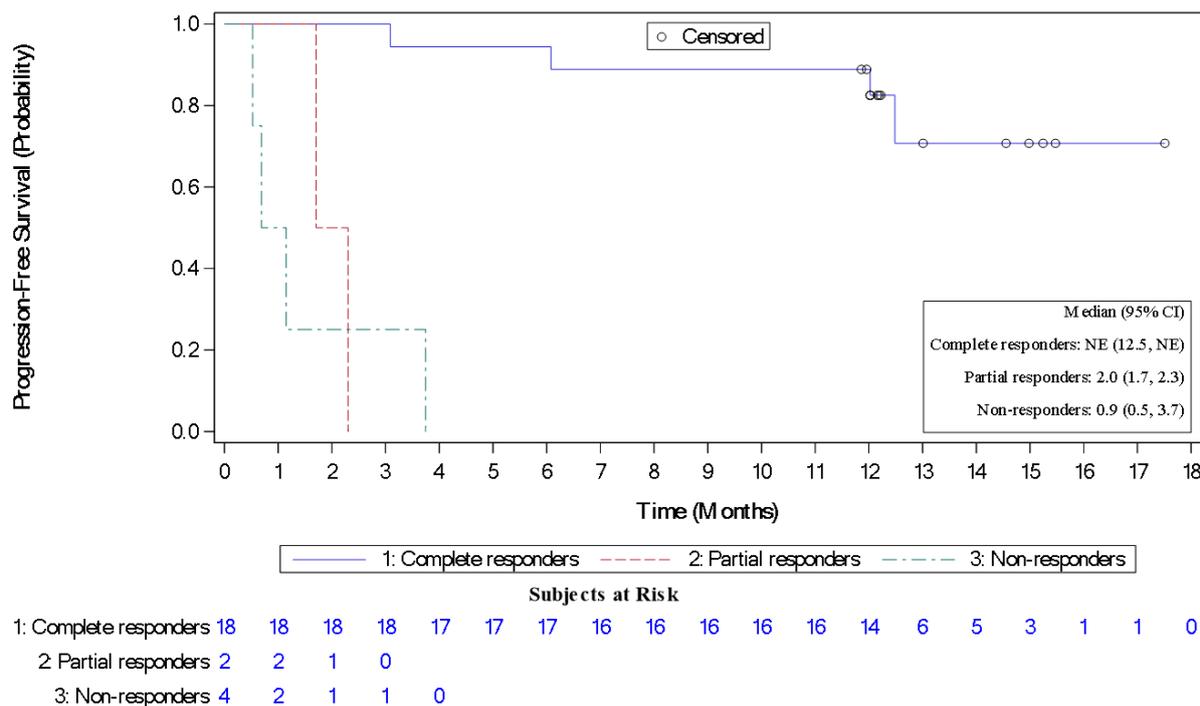


Abbildung 4-32: PFS für Kohorte 2 des mITT-Analyse-Sets für Patienten mit CR, PR oder ohne OR

Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR

Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR

Studie	Operationalisierung
Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel	
Aurer <i>et al.</i> , 2002	Das progressionsfreie Überleben wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
Eyre <i>et al.</i> , 2016	Das progressionsfreie Überleben wurde vom Beginn der Pixantron-Behandlung bis zum Zeitpunkt des Rezidivs, der Krankheitsprogression oder des Todes erhoben oder die Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert.
Olivieri <i>et al.</i> , 2005	Das progressionsfreie Überleben wurde ab dem Tag berechnet, an dem die Behandlung begann, bis zum Tod jeglicher Ursache oder dem letzten Follow-up. Die Wahrscheinlichkeit für das progressionsfreie Überleben wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und dargestellt.
Pan <i>et al.</i> , 2002	Das progressionsfreie Überleben war definiert als das Intervall von der ersten Dosis von Rituximab bis zum letzten Follow-up oder zum Nachweis einer progredienten Erkrankung.
Pettengell <i>et al.</i> , 2012	Für die Analyse des progressionsfreien Überlebens (d. h. die Zeit zwischen der Randomisierung und der Dokumentation einer progredienten oder rezidierten Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache) wurde für Patienten, die eine nachfolgende Therapie begannen, eine Krankheitsprogression angenommen, unabhängig davon, ob eine Progression radiologisch bestätigt wurde. Patienten wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumorbeurteilung zensiert. Das progressionsfreie Überleben wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode und des unstratifizierten Log-Rank-Tests bewertet.

Studie	Operationalisierung
Wilder <i>et al.</i> , 2001	Die Publikation berichtet keine Daten für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“.
Allogene Stammzelltransplantation	
Armand <i>et al.</i> , 2008	Das progressionsfreie Überleben war definiert als die Zeit von der allogene Stammzelltransplantation bis zur Progression oder zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die ohne Progression am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem sie zuletzt als lebend und progressionsfrei beobachtet wurden.
Avivi <i>et al.</i> , 2014	Das progressionsfreie Überleben war definiert als die Zeit von der allogenen Stammzelltransplantation bis zum Rezidiv, zur Krankheitsprogression oder zum Tod. Überlebende Patienten ohne Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert. Sowohl Rezidiv als auch Progression wurden als Krankheitsprogression mit rezidivfreien Todesfällen als konkurrierendem Ereignis definiert. Die Wahrscheinlichkeit für das progressionsfreie Überleben wurde vom Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers berechnet und mittels eines zweiseitigen Log-Rank-Tests verglichen.
Bacher <i>et al.</i> , 2012	Die Progression war definiert als ein Anstieg der Tumormasse um $\geq 25\%$ in den betroffenen Körperregionen oder das Auftreten in einer neuen Körperregion. Ein Rezidiv wurde definiert als ein Wiederauftreten nach einem vollständigen Ansprechen. Progressionsfreies Überleben war die Zeit bis zu einem Rezidiv, einer Progression oder Tod jeglicher Ursache. Überlebende Patienten ohne Nachweis für ein Rezidiv oder eine Progression wurden zum letzten Follow-up zensiert. Die univariate Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens wurde mittels des Kaplan-Meier-Schätzers berechnet.
Fenske <i>et al.</i> , 2016	Patienten, die ohne Hinweis auf Rezidiv oder Progression der Krankheit lebten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert. Es wurde ein Cox-Regressions-Modell zur Entwicklung eines prognostischen Modells verwendet, um das progressionsfreie Überleben für Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom, die sich nach Versagen einer vorherigen autologen Stammzelltransplantation einer allogenen Stammzelltransplantation unterziehen, vorherzusagen. Die Wahrscheinlichkeiten des progressionsfreien Überlebens für die entwickelten Risikogruppen wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Schätzer berechnet.
Ghobadi <i>et al.</i> , 2015	Die Publikation beschreibt keine Operationalisierung für das progressionsfreie Überleben.
Heinzelmann <i>et al.</i> , 2018	Die Publikation berichtet keine Daten für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“.
Lazarus <i>et al.</i> , 2010	Eine Progression war definiert als progredientes Lymphom nach der allogenen Stammzelltransplantation (> 28 Tage) oder Wiederauftreten des Lymphoms. Für das progressionsfreie Überleben wurden Patienten zum Zeitpunkt der Lymphomprogression oder des Todes jeglicher Ursache als Therapieversager betrachtet. Die univariate Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens wurde unter Verwendung des Kaplan-Meier-Schätzers berechnet.
Rigacci <i>et al.</i> , 2012	Das progressionsfreie Überleben wurde von der allogenen Stammzelltransplantation bis zur Progression, zum Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache oder bis zum letzten Follow-up berechnet. Das progressionsfreie Überleben wurde unter Verwendung des Kaplan-Meier-Produktschätzers berechnet.
van Kampen <i>et al.</i> , 2011	Das progressionsfreie Überleben war definiert als die Zeit von der allogenen Stammzelltransplantation bis zum Datum der Progression oder des Todes jeglicher Ursache oder des letzten Follow-ups. Die Wahrscheinlichkeit für das progressionsfreie Überleben wurde unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode berechnet.
Hinweis: Die Operationalisierung des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben“ von ZUMA-1 ist in Tabelle 4-57 dargestellt.	

Für den historischen Vergleich zwischen ZUMA-1 und Studien, welche mittels der systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden, konnten bisher nur Daten zum PFS nach einem Jahr berücksichtigt werden. Dies liegt darin begründet, dass aus ZUMA-1 noch keine Daten für das PFS nach 24 Monaten vorliegen. Zudem konnten auch keine Studien berücksichtigt werden, die ein medianes PFS berichten, da dieser Endpunkt in ZUMA-1 aufgrund der Wirksamkeit von Axi-Cel noch nicht erreicht wurde.

Vergleich ZUMA-1 vs. Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnte eine Studie für bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel identifiziert werden, die das PFS nach einem Jahr berichtet. Weitere Studien, die für den historischen Vergleich zur Analyse anderer Endpunkte verwendet werden, berichten das PFS nach zwei oder mehr Jahren bzw. als Median.

Tabelle 4-65: „Progressionsfreies Überleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel

	Parameter*	Progressionsfreies Überleben nach 1 Jahr (%)^{#,§}
ZUMA-1 mITT	ZUMA-1 mITT (N = 101) [95 %-KI] [99 %-KI]	44,55 [34,66; 54,78] [31,84; 57,79]
Eingeschlossene Studie	Eyre <i>et al.</i>, 2016 (N = 90) [95 %-KI] [99 %-KI]	5,56 [1,83; 12,49] [1,22; 14,94]
Vergleich ZUMA-1 vs. eingeschlossene Studie	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	0,59 [0,49; 0,70] < 0,0001
<p>* Es werden nur die für den historischen Vergleich verwendeten Patienten angegeben.</p> <p># Die angegebenen Werte können aufgrund der neuen Berechnung für den historischen Vergleich von den Werten in den jeweiligen Publikationen oder des Studienberichtes abweichen.</p> <p>§ Für die einzelnen Studien wurden KIs nach Clopper-Pearson [69] mit Hilfe des R [70] -Paketes meta [71] berechnet.</p> <p>SLR = systematische Literaturrecherche; mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Population; KI = Konfidenzintervall</p>		

Das PFS der mITT-Population in ZUMA-1 nach einem Jahr beträgt 44,6 % im Vergleich zu 5,6 % bei Patienten aus der Studie von Eyre *et al.* Das relative Risiko beträgt 0,59 (95 %-KI: [0,49; 0,70]; p < 0,0001).

Vergleich ZUMA-1 vs. allogene Stammzelltransplantation

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten acht Studien für alloSCT identifiziert werden, die das PFS nach einem Jahr berichten.

Tabelle 4-66: „Progressionsfreies Überleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Allogene Stammzelltransplantation

	Parameter*	Progressionsfreies Überleben nach 1 Jahr (%) ^{#, §}
ZUMA-1 mITT	ZUMA-1 mITT (N = 101) [95 %-KI] [99 %-KI]	44,55 [34,66; 54,78] [31,84; 57,79]
Eingeschlossene Studien	Armand <i>et al.</i>, 2008 (N = 23) [95 %-KI] [99 %-KI]	47,83 [26,82; 69,41] [21,76; 74,79]
	Avivi <i>et al.</i>, 2014 (N = 473) [95 %-KI] [99 %-KI]	45,03 [40,49; 49,64] [39,11; 51,06]
	Bacher <i>et al.</i>, 2012 (N = 396) [95 %-KI] [99 %-KI]	33,33 [28,70; 38,21] [27,34; 39,74]
	Fenske <i>et al.</i>, 2016 (N = 494) [95 %-KI] [99 %-KI]	44,13 [39,70; 48,63] [38,35; 50,02]
	Ghobadi <i>et al.</i>, 2015 (N = 42) [95 %-KI] [99 %-KI]	35,71 [21,55; 51,97] [18,06; 56,68]
	Lazarus <i>et al.</i>, 2010 (N = 79) [95 %-KI] [99 %-KI]	29,11 [19,43; 40,42] [16,93; 43,89]
	Rigacci <i>et al.</i>, 2012 (N = 165) [95 %-KI] [99 %-KI]	47,88 [40,05; 55,78] [37,74; 58,14]
	van Kampen <i>et al.</i>, 2011 (N = 101) [95 %-KI]	51,49 [41,33; 61,55]

	Parameter*	Progressionsfreies Überleben nach 1 Jahr (%)^{#, §}
	[99 %-KI]	[38,37; 64,46]
Vergleich ZUMA-1 vs. Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien (random effects model)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	0,95 [0,80; 1,14] 0,6051
* Es werden nur die für den historischen Vergleich verwendeten Patienten angegeben.		
[#] Die angegebenen Werte können aufgrund der neuen Berechnung für den historischen Vergleich von den Werten in den jeweiligen Publikationen oder des Studienberichtes abweichen.		
[§] Für die einzelnen Studien wurden KIs nach Clopper-Pearson [69] mit Hilfe des R [70] -Paketes meta [71] berechnet.		
SLR = systematische Literaturrecherche; mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Population; KI = Konfidenzintervall		

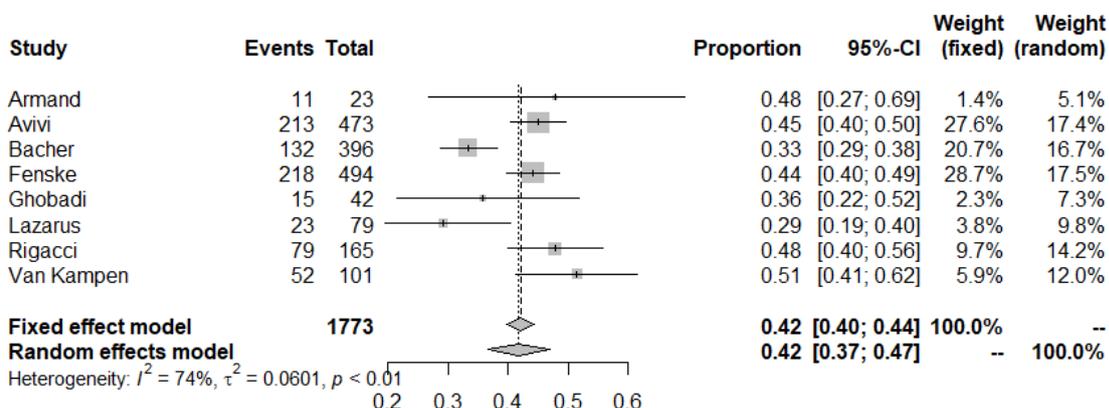


Abbildung 4-33: Meta-Analyse der acht eingeschlossenen Studien zu „Progressionsfreies Überleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – alloSCT – 95 %-KI

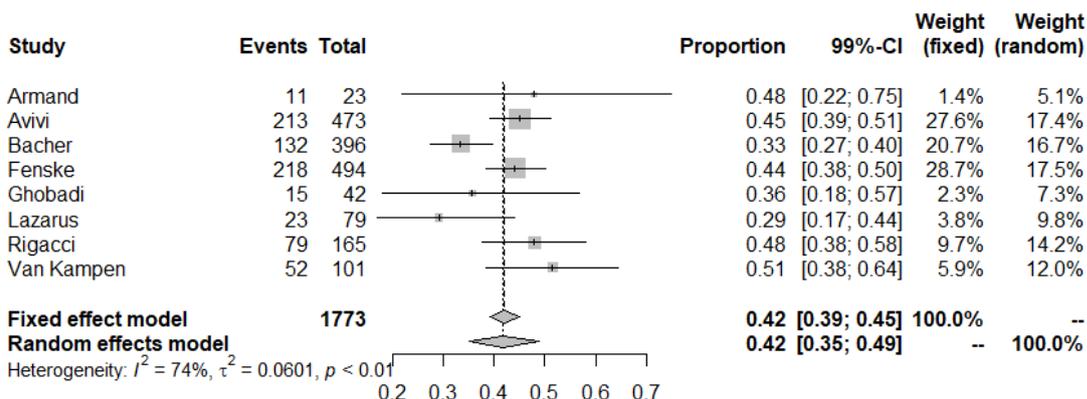


Abbildung 4-34: Meta-Analyse der acht eingeschlossenen Studien zu „Progressionsfreies Überleben“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – alloSCT – 99 %-KI

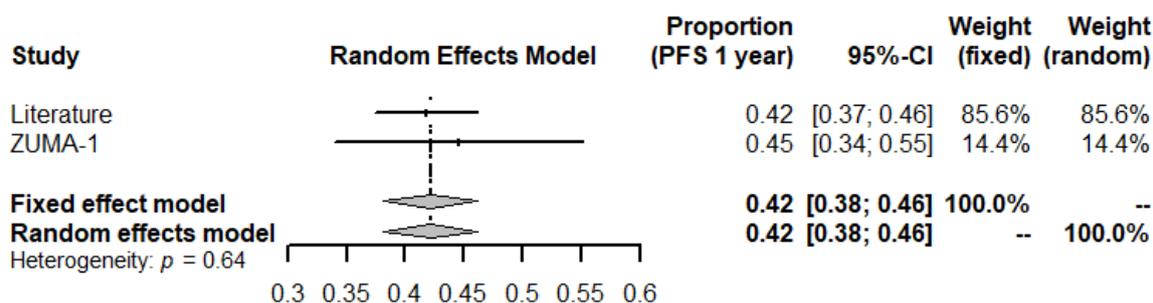


Abbildung 4-35: Vergleich der Meta-Analyse der acht eingeschlossenen Studien zu „Progressionsfreies Überleben“ mit ZUMA-1 – alloSCT

Der Anteil der Patienten mit einem PFS beträgt in der mITT-Population in ZUMA-1 nach einem Jahr 44,6 % im Vergleich zu 42,1 % (fixed effects model) bzw. 41,8 % (random effects model) bei Patienten aus der Meta-Analyse der acht eingeschlossenen Studien. Das relative Risiko beträgt 0,95 (random effects model; 95 %-KI: [0,80; 1,14]; $p = 0,6051$).

Da die gemeinsame Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse und ZUMA-1 jeweils die Angabe von n und N erfordert, muss die in der Meta-Analyse geschätzte Prozentzahl wieder auf ebendiese Angaben zurückgerechnet werden. Zum Zwecke der Darstellung muss zum geschätzten n wieder ein KI berechnet werden, das leicht von den KIs aus der Meta-Analyse abweichen kann.

4.3.2.3.3 Objektive Ansprechrates – 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 4-67: Operationalisierung von „Objektive Ansprechrates“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-1	<p>Primärer Endpunkt: objektive Ansprechrates basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes</p> <p>Die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) ist der primäre Endpunkt der Studie. Die Krankheitsbeurteilung erfolgte durch den Prüfarzt gemäß der IWG 2007 Kriterien [11]. Die ORR erfasst den Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (Complete Response, CR) oder partiellem Ansprechen (Partial Response, PR). Alle Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum die Kriterien für ein objektives Ansprechen nicht erfüllten, wurden als Non-Responder eingestuft.</p> <p>Die primäre Analyse der ORR wurde anhand des mITT-Analyse-Sets durchgeführt und umfasste nur Krankheitsbeurteilungen des Ansprechens nach der initialen Infusion von Axi-Cel und vor anderen zusätzlichen Therapien (z. B. autologe Stammzelltransplantation oder erneute Behandlung mit Axi-Cel). Es wurde ein Vergleich mit der historischen Kontrollrate von 20 % unter Verwendung eines einseitigen exakten Binomial-Tests vorgenommen. Zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe der folgenden Methoden berechnet: Clopper-Pearson (exaktes Intervall) und Wilson-Methode (Sensitivitätsanalyse). Aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse mit der primären Analyse wurden die Ergebnisse der Agresti-Coull-Methode (Sensitivitätsanalyse) und der modifizierten Jeffrey-Methode [72] (Sensitivitätsanalyse) nicht im Dossier dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Sekundärer Endpunkt: objektive Ansprechrate basierend auf der zentralen Bewertung</p> <p>Die Bewertung der ORR erfolgte durch einen zentralen Begutachter gemäß der IWG 2007 Kriterien [11]. Die Konkordanz zwischen ORR und bestem Ansprechen mit Bewertung durch den Prüfarzt und mit Bewertung durch einen zentralen Begutachter wurde mittels Konkordanz, Konkordanzrate, einer Kappa-Statistik sowie den zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen bewertet.</p>
SCHOLAR-1	<p>Schätzung der Ansprechrate und der Rate des vollständigen Ansprechens</p> <p>Die Bewertung des Ansprechens erfolgte durch den Prüfarzt gemäß der IWG 1999 Kriterien [13]. Vor der Abschätzung der Ansprechrate (Response Rate, RR) sind die Daten des RR-Evaluable-Analysis-Sets hinsichtlich ihrer Konsistenz zwischen den Institutionen mit Hilfe einer Higgins-Q-Statistik zu überprüfen. Dieser Test wird auf einem Signifikanzniveau von 0,10 durchgeführt. Wenn keine signifikante Heterogenität identifiziert wird, werden die Daten auf Patientenebene gepoolt und die RR aus den gepoolten Daten mit Hilfe eines Random-Effect-Modells geschätzt (unter Verwendung von „Institution“ als Zufallseffekt).</p> <p>Die mit Hilfe von SCHOLAR-1 ermittelte RR ist ebenfalls im Vergleich zu den für den technischen Report mittels Literaturrecherche identifizierten RR zu bewerten. Die Heterogenität zwischen den RR der in SCHOLAR-1 eingeschlossenen Institutionen und den individuellen Quellen der Literaturrecherche ist mittels Higgins-Q-Statistik auf dem Signifikanzniveau von 0,10 zu überprüfen. Wenn keine signifikante Heterogenität identifiziert wird, wird eine Meta-Analyse zur Kombination der aus SCHOLAR-1 geschätzten RR mit derjenigen aus der Literaturrecherche durchgeführt. Die RR ist mit Hilfe eines DerSimonian & Laird-Random-Effect-Modells unter Berücksichtigung der Studie oder der Institution als Zufallseffekt abzuschätzen.</p>
<p>ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); IWG = International Working Group; CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); PR = Partial Response (partiell Ansprechen); mITT = modified Intention to Treat; RR = Response Rate (Ansprechrate)</p>	

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

Da es sich bei der pivotalen Studie ZUMA-1 und der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1 um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien handelt, gilt der beschriebene Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ als möglicherweise hoch verzerrt.

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

ZUMA-1

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrate“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 77)	Kohorte 2 (N = 24)	Gesamt (N = 101)
Patienten mit OR (CR + PR), n (%)	64 (83)	20 (83)	84 (83)
95 %-KI (Clopper-Pearson-Methode)	73; 91	63; 95	74; 90
95 %-KI (Wilson-Methode)	73; 90	64; 93	75; 89
95 %-KI (Agresti-Coull-Methode)	73; 90	64; 94	75; 89
95 %-KI (modifizierte Jeffrey-Methode)	74; 90	65; 94	75; 89
p-Wert des Exakttests für $ORR \leq 20\%$	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet. mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte mit Krankheitsbeurteilung zu Monat 6; OR = Objective Response (objektives Ansprechen); CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); PR = Partial Response (partielltes Ansprechen); n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; KI = Konfidenzintervall; ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group			

Die ORR basierte auf der Beurteilung durch den Prüfarzt gemäß IWG 2007 Kriterien im mITT-Analyse-Set. In der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets betrug die ORR 83 % (84/101 Patienten; 95 %-KI aus der Clopper-Pearson-Methode [74; 90]). Diese ORR war statistisch signifikant höher als die historische Kontrollrate von 20 % ($p < 0,0001$, bestimmt mittels exaktem Binomial-Test).

Für Kohorte 1 sowie für Kohorte 2 betrug die ORR ebenfalls 83 %. Somit war das Ansprechen über die Kohorten hinweg konsistent.

Zusätzlich werden die Ergebnisse anhand des vollständigen Analyse-Sets und der zentralen Beurteilung des mITT-Analyse-Sets dargestellt.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrates“ – weitere Untersuchungen (vollständiges Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 81)	Kohorte 2 (N = 30)	Gesamt (N = 111)
Patienten mit OR (CR + PR), n (%)	64 (79)	22 (73)	86 (77)
95 %-KI (Clopper-Pearson-Methode)	69; 87	54; 88	69; 85
95 %-KI (Wilson-Methode)	69; 86	56; 86	69; 84
95 %-KI (Agresti-Coull-Methode)	69; 87	55; 86	69; 84
95 %-KI (modifizierte Jeffrey-Methode)	69; 87	56; 87	69; 84
p-Wert des Exakttests für $ORR \leq 20\%$	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Hinweis: Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.

N = Anzahl der Patienten in der Kohorte mit Krankheitsbeurteilung zu Monat 6; OR = Objective Response (objektives Ansprechen); CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); PR = Partial Response (partielleres Ansprechen); n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; KI = Konfidenzintervall; ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrates); IWG = International Working Group

Die Analyse des vollständigen Analyse-Sets zeigt ebenfalls eine statistisch signifikante höhere ORR als die historische Kontrollrate von 20 % ($p < 0,0001$). Die ORR betrug 77 % (86/111 Patienten; 95 %-KI aus der Clopper-Pearson-Methode [69; 85]).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrates“ – weitere Untersuchungen (zentrale Beurteilung, mITT-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 77)	Kohorte 2 (N = 24)	Gesamt (N = 101)
Patienten mit OR (CR + PR), n (%)	52 (68)	21 (88)	73 (72)
95 %-KI (Clopper-Pearson-Methode)	56; 78	68; 97	62; 81
95 %-KI (Wilson-Methode)	56; 77	69; 96	63; 80
95 %-KI (Agresti-Coull-Methode)	56; 77	68; 96	63; 80
95 %-KI (modifizierte Jeffrey-Methode)	57; 77	70; 96	63; 80
p-Wert des Exakttests für $ORR \leq 20\%$	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Hinweis: Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.

mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte mit Krankheitsbeurteilung zu Monat 6; OR = Objective Response (objektives Ansprechen); CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); PR = Partial Response (partielleres Ansprechen); n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; KI = Konfidenzintervall; ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrates); IWG = International Working Group

Die Analyse basierend auf der zentralen Beurteilung zeigt ebenfalls eine statistisch signifikante höhere ORR als die historische Kontrollrate von 20 % ($p < 0,0001$). Die ORR betrug 72% (73/101 Patienten; 95 %-KI aus der Clopper-Pearson-Methode [62; 81]).

Es wurde ebenfalls die Zeit bis zum Ansprechen bei den Patienten mit einem objektiven Ansprechen im mITT-Analyse-Set untersucht:

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Zeit von der Axi-Cel-Infusion bis zum ersten objektiven Ansprechen“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 64)	Kohorte 2 (N = 20)	Gesamt (N = 84)
Mittelwert (SD), Monate	1,6 (1,7)	1,3 (0,7)	1,5 (1,6)
Median, Monate	1,0	1,0	1,0
Min; Max	0,9; 12,3	0,8; 2,9	0,8; 12,3
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.2.30.1 [63]) Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet. mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte mit objektivem Ansprechen; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); Min = Minimum; Max = Maximum			

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des objektiven Ansprechens nach der Infusion von Axi-Cel betrug sowohl für die einzelnen Kohorten als auch für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets 1,0 Monate.

SCHOLAR-1

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Objektive Ansprechrate“ – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
<i>Ansprechrate auf nachfolgende Therapie¹</i>					
n	122	5	62	165	354
Responder, n (%)	48 (39,3)	1 (20)	16 (25,8)	33 (20)	98 (27,7)
95 %-KI	[30,6; 48,6]	[0,5; 71,6]	[15,5; 38,5]	[14,2; 26,9]	[23,1; 32,7]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					27,4 [18,1; 39,2]
<i>CR auf nachfolgende Therapie¹</i>					
n	122	5	62	165	354
Responder, n (%)	25 (20,5)	1 (20)	4 (6,5)	11 (6,7)	41 (11,6)
95 %-KI	[13,7; 28,7]	[0,5; 71,6]	[1,8; 15,7]	[3,4; 11,6]	[8,4; 15,4]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					11,0 [5,2; 21,7]
<i>PR auf nachfolgende Therapie¹</i>					
n	122	5	62	165	354
Responder, n (%)	23 (18,9)	0 (0)	12 (19,4)	22 (13,3)	57 (16,1)
95 %-KI	[12,3; 26,9]	[0; 52,2]	[10,4; 31,4]	[8,5; 19,5]	[12,4; 20,4]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					16,2 [12,4; 20,8]
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse SCHOLAR-1, Tabelle 2.1, Tabelle 2.4 und Tabelle 2.6 [67])					
¹ Erste Therapie nach der qualifizierenden Feststellung der Therapierefraktärität oder Rezidiv nach Transplantation					
N = Anzahl der Patienten, welche die Kriterien des SCHOLAR-Evaluable-Sets erfüllen (ohne primär refraktäre Patienten); n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; KI = Konfidenzintervall; CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); PR = Partial Response (partielles Ansprechen)					

Insgesamt befanden sich im RR-Evaluable-Analyse-Set ohne primär refraktäre Patienten 354 Patienten, von denen 98 auf eine Therapie ihrer refraktären/rezidierten Erkrankung ansprachen. Der DerSimonian-Laird-Schätzer der Ansprechrate betrug 27,4 % (95 %-KI: [18,1; 39,2]).

Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1

Um einen Vergleich des Gesamtüberlebens und der Ansprechraten der Studie ZUMA-1 zu ermöglichen, wurde SCHOLAR-1 bezüglich der Definition „refraktäre/rezidierte Erkrankung“ mit ZUMA-1 gematcht. Der Zweck von SCHOLAR-1 bestand darin, die für die Fallzahlplanung von ZUMA-1 präspezifizierte Kontrollrate bezüglich des Ansprechens von 20 % zu stützen sowie einen Kontext für die Interpretation der Ergebnisse von ZUMA-1 zu liefern. SCHOLAR-1 zeigte eine ORR von 27,7 %, eine Rate der CR von 11,6 % sowie eine Rate der PR von 16,1 %. Für die standardisierte Analyse der Ergebnisse von ZUMA-1 und SCHOLAR-1 wurden die „Therapierefraktärität gemäß der letzten Einstufung als therapierefraktär“ sowie „Durchführung einer Stammzelltransplantation zu jeder Zeit nach Feststellung der Therapierefraktärität“ als Stratifizierungsfaktoren verwendet.

Tabelle 4-73: Standardisierte Schätzer für ORR und CR (stratifiziert nach Therapierefrakterität und SCT) – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)

Therapierefraktäre Patienten	SCT ¹	ZUMA-1 mITT (N = 98)			SCHOLAR-1 Patienten mit Ansprechen (N = 407)		
		n (%)	Anzahl Re-spon-der	RR [95 %-KI]	n (%)	Anzahl Re-spon-der	RR [95 %-KI]
Ansprechen							
Refraktär nach ≥ 2 Therapielinien	Ja	9 (9)	3	0,33 [NE; NE]	85 (21)	53	0,62 [0,51; 0,73]
Refraktär nach ≥ 2 Therapielinien	Nein	68 (69)	58	0,85 [0,75; 0,93]	231 (57)	32	0,14 [0,10; 0,19]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	Ja	4 (4)	1	0,25 [NE; NE]	53 (13)	19	0,36 [0,23; 0,50]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	Nein	17 (17)	12	0,71 [0,44; 0,90]	38 (9)	8	0,21 [0,10; 0,37]
<i>Zusammenfassung</i>		98 (100)	74	0,76 [0,66; 0,84]	407 (100)	112	0,20 [0,15; 0,26]
CR							
Refraktär nach ≥ 2 Therapielinien	Ja	9 (9)	2	0,22 [NE; NE]	85 (21)	20	0,24 [0,15; 0,34]
Refraktär nach ≥ 2 Therapielinien	Nein	68 (69)	41	0,60 [0,48; 0,72]	231 (57)	11	0,05 [0,02; 0,08]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	Ja	4 (4)	1	0,25 [NE; NE]	53 (13)	13	0,25 [0,14; 0,38]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	Nein	17 (17)	12	0,71 [0,44; 0,90]	38 (9)	1	0,03 [0,00; 0,14]
<i>Zusammenfassung</i>		98 (100)	56	0,57 [0,47; 0,67]	407 (100)	45	0,07 [0,04; 0,10]

Therapierefraktäre Patienten	SCT ¹	ZUMA-1 mITT (N = 98)			SCHOLAR-1 Patienten mit Ansprechen (N = 407)		
		n (%)	Anzahl Re-spon-der	RR [95 %-KI]	n (%)	Anzahl Re-spon-der	RR [95 %-KI]
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse SCHOLAR-1, Tabelle SSAP1-3 und Tabelle SSAP1-4 [67])							
¹ SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität							
ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); (A)SCT = (Autologous) Stem Cell Transplantation ([autologe] Stammzelltransplantation); N = Anzahl der Patienten in der Population; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; RR = Response Rate (Ansprechrate); KI = Konfidenzintervall; KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar)							

Es zeigt sich ein Anstieg um das 3-Fache (ORR) bzw. um das 8-Fache (CR) hinsichtlich der Ansprechraten für Patienten in ZUMA-1.

Tabelle 4-74: Standardisierte Schätzer für ORR und CR (stratifiziert nach Therapierefrakterität und ECOG-PS) – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)

Therapierefraktäre Patienten	ECOG-PS	ZUMA-1 mITT (N = 98)			SCHOLAR-1 Patienten mit Ansprechen (N = 407)		
		n (%)	Anzahl Re-spon-der	RR [95 %-KI]	n (%)	Anzahl Re-spon-der	RR [95 %-KI]
Ansprechen							
Refraktär nach ≥ 2 Therapielinien	0 – 1	77 (79)	66	0,86 [0,76; 0,93]	123 (30)	41	0,33 [0,25; 0,42]
Refraktär nach ≥ 2 Therapielinien	2 – 4	0 (0)	0	-	39 (10)	4	0,10 [0,03; 0,24]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	0 – 1	21 (21)	16	0,76 [0,53; 0,92]	42 (10)	15	0,36 [0,22; 0,52]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	2 – 4	0 (0)	0	-	5 (1)	1	0,20 [NE; NE]
<i>Zusammenfassung</i>		98 (100)	82	0,84 [0,75; 0,90]	209 (51)	61	0,34 [0,29; 0,39]

Therapierefraktäre Patienten	ECOG-PS	ZUMA-1 mITT (N = 98)			SCHOLAR-1 Patienten mit Ansprechen (N = 407)		
		n (%)	Anzahl Responder	RR [95 %-KI]	n (%)	Anzahl Responder	RR [95 %-KI]
CR							
Refraktär nach ≥ 2 Therapielinien	0 – 1	77 (79)	44	0,57 [0,45; 0,68]	123 (30)	17	0,14 [0,08; 0,21]
Refraktär nach ≥ 2 Therapielinien	2 – 4	0 (0)	0	-	39 (10)	1	0,03 [0,00; 0,13]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	1 – 2	21 (21)	15	0,71 [0,48; 0,89]	42 (10)	8	0,19 [0,09; 0,34]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	2 – 4	0 (0)	0	-	5 (1)	0	0,00 [NE; NE]
<i>Zusammenfassung</i>		98 (100)	59	0,60 [0,50; 0,70]	209 (51)	26	0,15 [0,11; 0,19]

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse SCHOLAR-1, Tabelle SSAP1-4.1 und Tabelle SSAP1-3.1 [67])

ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechraten); CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Population; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; RR = Response Rate (Ansprechraten); KI = Konfidenzintervall; KI = Konfidenzintervall; ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation); NE = not evaluable (nicht auswertbar)

Es zeigt sich ein Anstieg um das 2,5-Fache (ORR) bzw. um das 4-Fache (CR) hinsichtlich der Ansprechraten für Patienten in ZUMA-1.

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

Tabelle 4-75: Standardisierter Vergleich von ORR und CR (stratifiziert nach Therapierefrakterität und SCT) – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)

Parameter	SCT ¹	ZUMA-1 mITT (N = 98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Ansprechen (N = 407)	Odds Ratio [95 %-KI]
ORR				
Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien, n (%)	Ja	9 (9)	85 (21)	0,30 [0,05; 1,55]
Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien, n (%)	Nein	68 (69)	231 (57)	36,07 [15,97; 85,93]

Parameter	SCT ¹	ZUMA-1 mITT (N = 98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Ansprechen (N = 407)	Odds Ratio [95 %-KI]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)	Ja	4 (4)	53 (13)	0,60 [0,01; 8,11]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)	Nein	17 (17)	38 (9)	9,00 [2,09; 41,32]
<i>Zusammenfassung</i>		98 (100)	407 (100)	8,12 [4,77; 14,10]
<i>Cochran-Mantel-Haenszel- Test</i>		Teststatistik: 98,6178	p-Wert: < 0,0001	
CR				
Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien, n (%)	Ja	9 (9)	85 (21)	0,93 [0,09; 5,43]
Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien, n (%)	Nein	68 (69)	231 (57)	30,37 [13,21; 72,30]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)	Ja	4 (4)	53 (13)	1,03 [0,02; 14,10]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)	Nein	17 (17)	38 (9)	88,80 [8,58; 3 890,03]
<i>Zusammenfassung</i>		98 (100)	407 (100)	10,73 [6,26; 18,35]
<i>Cochran-Mantel-Haenszel- Test</i>		Teststatistik: 115,3786	p-Wert: < 0,0001	
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse SCHOLAR-1, Tabelle SSAP1-9 und Tabelle SSAP1-10 [67])				
¹ SCT nach Feststellung der Therapierefraktärität				
ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); (A)SCT = (Autologous) Stem Cell Transplantation ([autologe] Stammzelltransplantation); mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Population; KI = Konfidenzintervall;; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal				

Die Odds Ratios (stratifiziert nach Therapierefrakterität und SCT) für das ORR bzw. CR betragen 8,12 (95 %-KI: [4,77; 14,10]) bzw. 10,73 (95 %-KI: [6,26; 18,35]) mit einem signifikanten p-Wert von jeweils $p < 0,0001$.

Tabelle 4-76: Standardisierter Vergleich von ORR und CR (stratifiziert nach Therapierefrakterität und ECOG-PS) – weitere Untersuchungen (historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)

Parameter	ECOG-PS	ZUMA-1 mITT (N = 98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Ansprechen (N = 407)	Odds Ratio [95 %-KI]
ORR				
Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien, n (%)	0 – 1	77 (79)	123 (30)	12,00 [5,48; 27,64]
Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien, n (%)	2 – 4	0 (0)	39 (10)	NA
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)	0 – 1	21 (21)	42 (10)	5,76 [1,56; 23,60]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)	2 – 4	0 (0)	5 (1)	NA
<i>Zusammenfassung</i>		98 (100)	209 (51)	12,43 [6,53; 24,46]
<i>Cochran-Mantel-Haenszel- Test</i>	Teststatistik: 60,3113		p-Wert: < 0,0001	
CR				
Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien, n (%)	0 – 1	77 (79)	123 (30)	8,31 [4,00; 17,53]
Refraktär nach ≥ 2 mehr Therapielinien, n (%)	2 – 4	0 (0)	39 (10)	NA
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)	0 – 1	21 (21)	42 (10)	10,63 [2,72; 43,46]
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT, n (%)	2 – 4	0 (0)	5 (1)	NA
<i>Zusammenfassung</i>		98 (100)	209 (51)	10,65 [5,76; 19,78]
<i>Cochran-Mantel-Haenszel- Test</i>	Teststatistik: 57,9358		p-Wert: < 0,0001	
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse SCHOLAR-1, Tabelle SSAP1-9.1 und Tabelle SSAP1-10.1 [67])				
ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Population; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; NA = not available (nicht verfügbar); ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation)				

Die Odds Ratios (stratifiziert nach Therapierefrakterität und ECOG-PS) für das ORR bzw. CR betragen 12,43 (95 %-KI: [6,53; 24,46]) bzw. 10,65 (95 %-KI: [5,76; 19,78]) mit einem signifikanten p-Wert von jeweils $p < 0,0001$.

Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR

Objektive Ansprechrate

Tabelle 4-77: Operationalisierung von „Objektive Ansprechrate“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR

Studie	Operationalisierung
Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel	
Aurer <i>et al.</i> , 2002	Das Ansprechen auf die Behandlung wurde mit Hilfe der Standardkriterien untersucht. Eine vollständige Remission und eine vollständige unbestätigte Remission wurden als vollständiges Ansprechen betrachtet.
Eyre <i>et al.</i> , 2016	Die Publikation berichtet keine Operationalisierung für die objektive Ansprechrate.
Olivieri <i>et al.</i> , 2005	Das Ansprechen wurde gemäß der International Workshop Kriterien klassifiziert als vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen oder progrediente Erkrankung. Vollständiges Ansprechen war definiert als das Verschwinden aller Läsionen und radiologischen oder biologischen Abnormalitäten, welche zum Zeitpunkt der Diagnose beobachtet wurden, sowie die Abwesenheit neuer Läsionen. Ein unbestätigtes vollständiges Ansprechen war definiert als vollständiges Ansprechen mit einigen persistierenden radiologischen Abnormalitäten, die hinsichtlich ihrer Größe um mindestens 75 % zurückgegangen sein mussten. Ein partielles Ansprechen war definiert als Rückgang aller messbaren Läsionen um mindestens 50 %, Verschwinden aller nicht messbaren Läsionen sowie die Abwesenheit neuer Läsionen. Eine progrediente Erkrankung war definiert als Auftreten einer neuen Läsion, jegliches Wachstum der initialen Läsion um mehr als 25 % oder Wachstum einer jeglichen messbaren Läsion, welche während der Behandlung um mindestens 50 % ihrer kleinsten Ausdehnung zurückgegangen war.
Pan <i>et al.</i> , 2002	Für die objektive Ansprechrate wurden die Raten für das vollständige Ansprechen und für das partielle Ansprechen addiert. Vollständiges Ansprechen wurde definiert als die Abwesenheit klinischer und radiologischer Anzeichen der Erkrankung inklusive Rückgang der Lymphknoten auf eine normale Größe durch eine unilaterale Messung und die Abwesenheit krankheitsbedingter Symptome. Partielles Ansprechen wurde definiert als eine 50%ige Reduktion der Summe der Produkte der Durchmesser von sechs dominanten nodalen Läsionen und ein Rückgang sowohl der Größe als auch der Anzahl von Knoten in Milz und Leber.
Pettengell <i>et al.</i> , 2012	Die objektive Ansprechrate setzt sich zusammen aus vollständigem Ansprechen und partiellem Ansprechen. Das vollständige Ansprechen sowie das partielle Ansprechen wurden von drei unabhängigen Experten (ein Radiologe, ein Onkologe und ein Pathologe) bewertet. Zusätzlich wurden computertomographische Untersuchungen des Tumoransprechens von einem unabhängigen Gremium aus Radiologen bewertet.
Wilder <i>et al.</i> , 2001	Die objektive Ansprechrate setzt sich zusammen aus vollständigem Ansprechen und partiellem Ansprechen. Vollständiges Ansprechen wurde definiert als Abwesenheit von Anzeichen der Erkrankung sowie damit verbundener Symptome. Partielles Ansprechen wurde definiert als eine mindestens 50%ige Reduktion der Summe der Produkte der Durchmesser der sechs größten Knoten oder nodalen Läsionen ohne eine Größenzunahme anderer Knoten der Milz oder der Leber.
Hinweis: Die Operationalisierung des Endpunktes „Objektive Ansprechrate“ von ZUMA-1 ist in Tabelle 4-67 dargestellt.	

Für den historischen Vergleich der ORR zwischen ZUMA-1 und Studien, welche mittels der systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden, wurden alle Studien berücksichtigt, die entweder ORR als solches berichten oder sowohl CR als auch PR berichten. Zudem wurden „Objective Response Rate“ und „Overall Response Rate“ als Synonym angesehen.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten sechs Studien für bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel identifiziert werden, die die ORR berichten.

Tabelle 4-78: „Objektive Ansprechrate“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel

	Parameter*	Objektive Ansprechrate (%)^{#, §}
ZUMA-1 mITT	ZUMA-1 mITT (N = 101) [95 %-KI] [99 %-KI]	83,17 [74,42; 89,88] [71,59; 91,49]
Eingeschlossene Studien	Aurer <i>et al.</i>, 2002 (N = 14) [95 %-KI] [99 %-KI]	50,00 [23,04; 76,96] [17,24; 82,76]
	Eyre <i>et al.</i>, 2016 (N = 80) [95 %-KI] [99 %-KI]	23,75 [14,95; 34,58] [12,75; 37,98]
	Olivieri <i>et al.</i>, 2005 (N = 14) [95 %-KI] [99 %-KI]	71,43 [41,90; 91,61] [34,21; 94,74]
	Pan <i>et al.</i>, 2002 (N = 13) [95 %-KI] [99 %-KI]	53,85 [25,13; 80,78] [18,87; 86,17]
	Pettengell <i>et al.</i>, 2012 (N = 64) [95 %-KI] [99 %-KI]	40,62 [28,51; 53,63] [25,25; 57,43]
	Wilder <i>et al.</i>, 2001 (N = 51) [95 %-KI] [99 %-KI]	60,78 [46,11; 74,16] [41,87; 77,63]
	Vergleich ZUMA-1 vs. Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien (random effects model)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert

	Parameter*	Objektive Ansprechrate (%)#.§
* Es werden nur die für den historischen Vergleich verwendeten Patienten angegeben.		
# Die angegebenen Werte können aufgrund der neuen Berechnung für den historischen Vergleich von den Werten in den jeweiligen Publikationen oder des Studienberichtes abweichen.		
§ Für die einzelnen Studien wurden KIs nach Clopper-Pearson [69] mit Hilfe des R [70] -Paketes meta [71] berechnet.		
SLR = systematische Literaturrecherche; mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Population; KI = Konfidenzintervall		

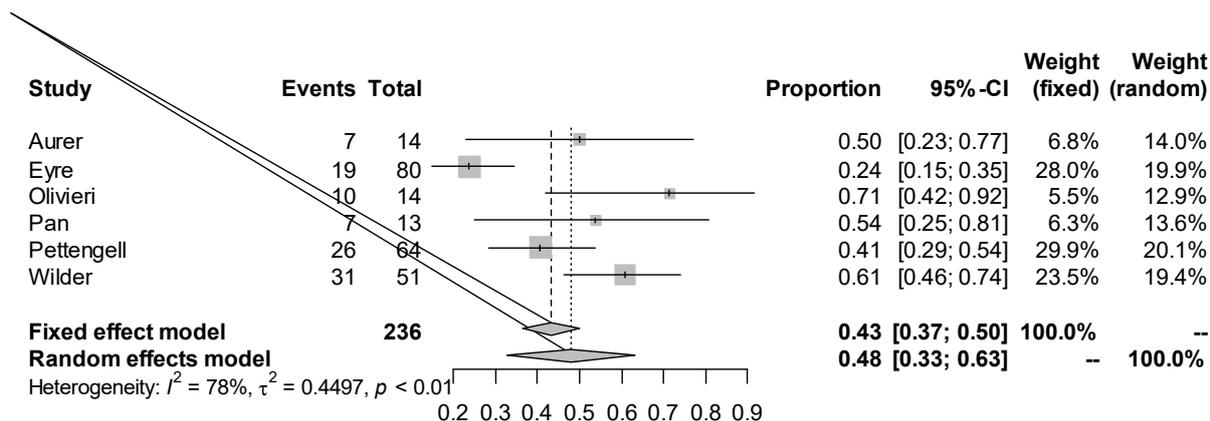


Abbildung 4-36: Meta-Analyse der sechs eingeschlossenen Studien zu „Objektive Ansprechrate“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel – 95 %-KI

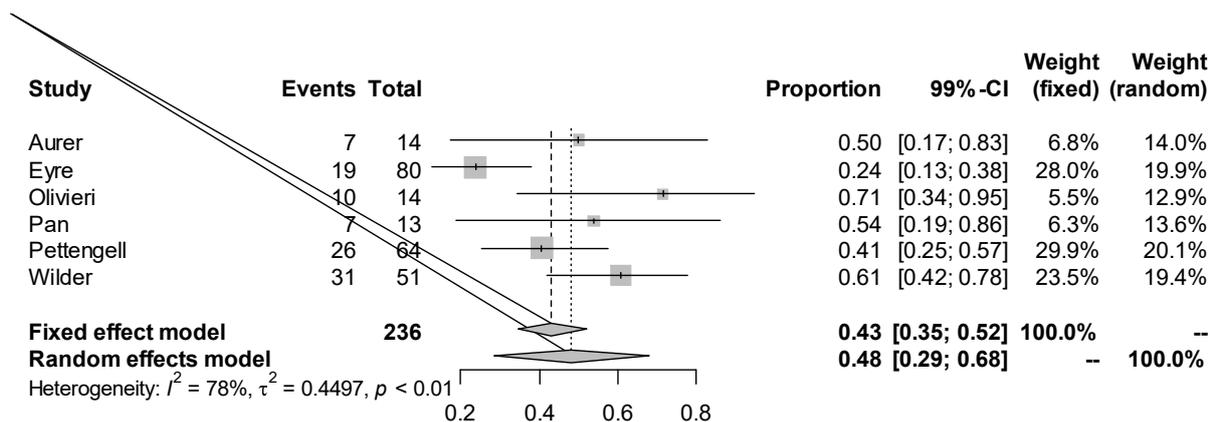


Abbildung 4-37: Meta-Analyse der sechs eingeschlossenen Studien zu „Objektive Ansprechrate“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel – 99 %-KI

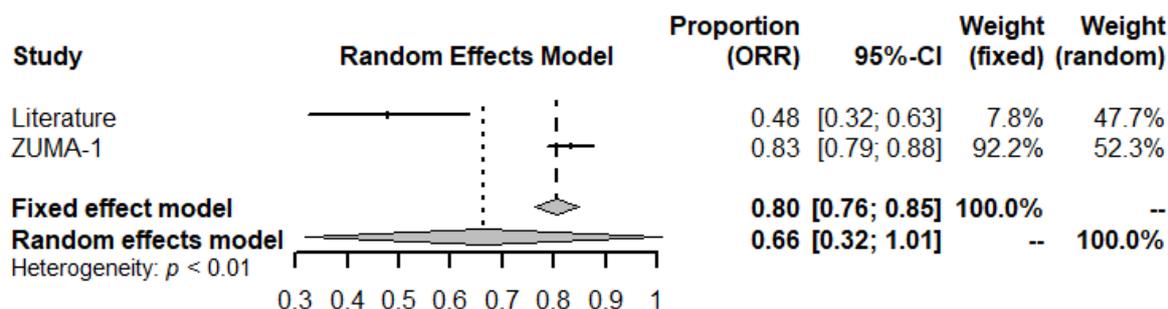


Abbildung 4-38: Vergleich der Meta-Analyse der sechs eingeschlossenen Studien zu „Objektive Ansprechrates“ mit ZUMA-1 – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel

Die objektive Ansprechrates der mITT-Population in ZUMA-1 beträgt 83,2 % im Vergleich zu 43,1 % (fixed effects model) bzw. 47,9 % (random effects model) bei Patienten aus der Meta-Analyse der sechs eingeschlossenen Studien. Das relative Risiko beträgt 0,32 (random effects model; 95 %-KI: [0,21; 0,51]; $p < 0,0001$).

Da die gemeinsame Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse und ZUMA-1 jeweils die Angabe von n und N erfordert, muss die in der Meta-Analyse geschätzte Prozentzahl wieder auf ebendiese Angaben zurückgerechnet werden. Zum Zwecke der Darstellung muss zum geschätzten n wieder ein KI berechnet werden, das leicht von den KIs aus der Meta-Analyse abweichen kann.

Vollständiges Ansprechen

Tabelle 4-79: Operationalisierung von „Vollständiges Ansprechen“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR

Studie	Operationalisierung
Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel	
Aurer <i>et al.</i> , 2002	Die Publikation berichtet kein vollständiges Ansprechen getrennt für den histologischen Subtyp großzelliges B-Zell-Lymphom.
Eyre <i>et al.</i> , 2016	Die Publikation berichtet keine Operationalisierung für das vollständige Ansprechen.
Olivieri <i>et al.</i> , 2005	Vollständiges Ansprechen war definiert als das Verschwinden aller Läsionen und radiologischen oder biologischen Abnormalitäten, welche zum Zeitpunkt der Diagnose beobachtet wurden, sowie die Abwesenheit neuer Läsionen. Ein unbestätigtes vollständiges Ansprechen war definiert als vollständiges Ansprechen mit einigen persistierenden radiologischen Abnormalitäten, die hinsichtlich ihrer Größe um mindestens 75 % zurückgegangen sein mussten.
Pan <i>et al.</i> , 2002	Vollständiges Ansprechen wurde definiert als die Abwesenheit klinischer und radiologischer Anzeichen der Erkrankung inklusive Rückgang der Lymphknoten auf eine normale Größe durch eine unilaterale Messung und die Abwesenheit krankheitsbedingter Symptome.
Pettengell <i>et al.</i> , 2012	Das vollständige Ansprechen sowie das partielle Ansprechen wurden von drei unabhängigen Experten (ein Radiologe, ein Onkologe und ein Pathologe) bewertet. Zusätzlich wurden computertomographische Untersuchungen des Tumoransprechens von einem unabhängigen Gremium aus Radiologen bewertet.

Studie	Operationalisierung
Wilder <i>et al.</i> , 2001	Vollständiges Ansprechen wurde definiert als Abwesenheit von Anzeichen der Erkrankung sowie damit verbundener Symptome.
Hinweis: Die Operationalisierung des Endpunktes „Vollständiges Ansprechen“ von ZUMA-1 ist in Tabelle 4-67 dargestellt.	

Für den historischen Vergleich des CR zwischen ZUMA-1 und Studien, welche mittels der systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden, wurden alle Studien berücksichtigt, die ein CR berichten. Wurde neben dem CR auch ein unbestätigtes vollständiges Ansprechen (unconfirmed Complete Response, CRu) berichtet, so wurde für die nachfolgenden Analysen die Summe aus CR und CRu verwendet.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten fünf Studien für bisher zugelassene Arzneimittel identifiziert werden, die das vollständige Ansprechen berichten.

Tabelle 4-80: „Vollständiges Ansprechen“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel

	Parameter*	Vollständiges Ansprechen (%) ^{#, §}
ZUMA-1 mITT	ZUMA-1 mITT (N = 101) [95 %-KI] [99 %-KI]	58,42 [48,18; 68,14] [45,14; 70,88]
Eingeschlossene Studien	Eyre <i>et al.</i>, 2016 (N = 80) [95 %-KI] [99 %-KI]	10,00 [4,42; 18,76] [3,31; 21,72]
	Olivieri <i>et al.</i>, 2005 (N = 14) [95 %-KI] [99 %-KI]	64,29 [35,14; 87,24] [27,99; 91,34]
	Pan <i>et al.</i>, 2002 (N = 13) [95 %-KI] [99 %-KI]	23,08 [5,04; 53,81] [2,78; 62,06]
	Pettengell <i>et al.</i>, 2012 (N = 64) [95 %-KI] [99 %-KI]	23,44 [13,75; 35,69] [11,44; 39,53]
	Wilder <i>et al.</i>, 2001 (N = 51) [95 %-KI] [99 %-KI]	27,45 [15,89; 41,74] [13,14; 46,10]

	Parameter*	Vollständiges Ansprechen (%) ^{#, §}
Vergleich ZUMA-1 vs. Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien (random effects model)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,44; 0,71] < 0,0001
* Es werden nur die für den historischen Vergleich verwendeten Patienten angegeben.		
[#] Die angegebenen Werte können aufgrund der neuen Berechnung für den historischen Vergleich von den Werten in den jeweiligen Publikationen oder des Studienberichtes abweichen.		
[§] Für die einzelnen Studien wurden KIs nach Clopper-Pearson [69] mit Hilfe des R [70] -Paketes meta [71] berechnet.		
SLR = systematische Literaturrecherche; mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Population; KI = Konfidenzintervall		

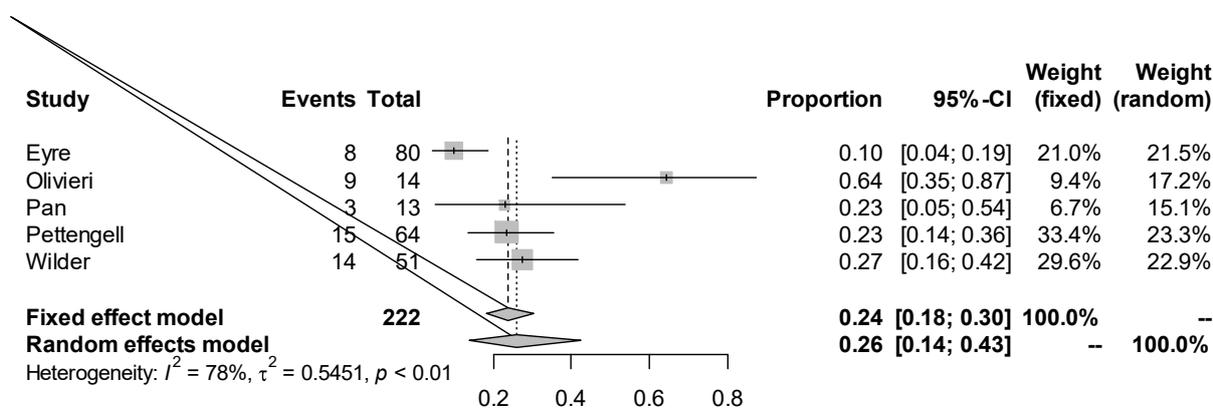


Abbildung 4-39: Meta-Analyse der fünf eingeschlossenen Studien zu „Vollständiges Ansprechen“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel – 95 %-KI

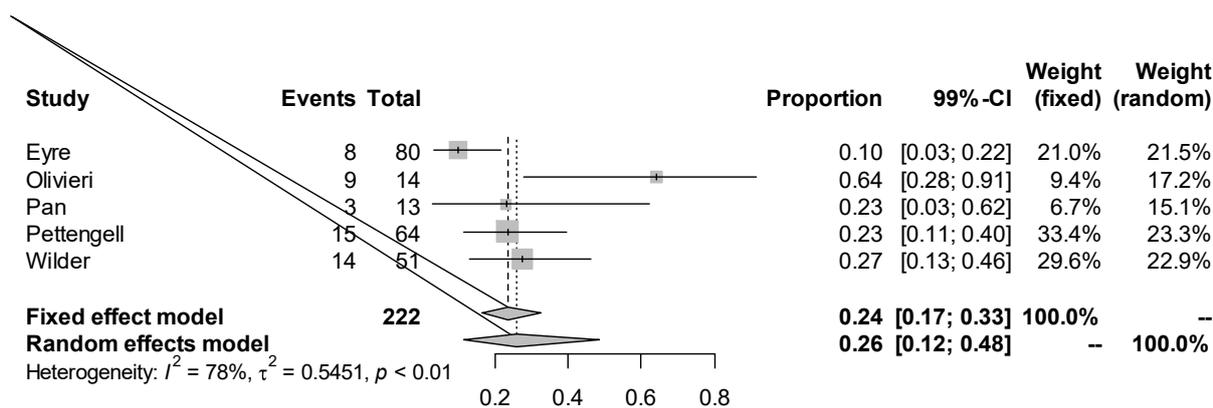


Abbildung 4-40: Meta-Analyse der fünf eingeschlossenen Studien zu „Vollständiges Ansprechen“ – Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel – 99 %-KI

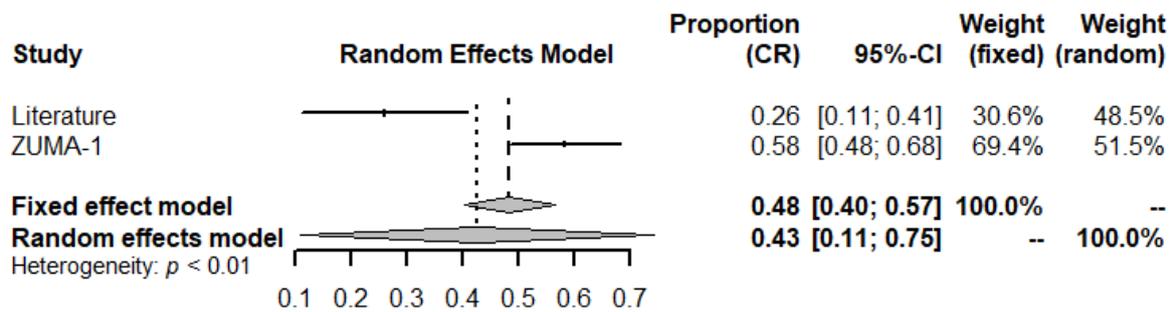


Abbildung 4-41: Vergleich der Meta-Analyse der fünf eingeschlossenen Studien zu „Vollständiges Ansprechen“ mit ZUMA-1 – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel

Das vollständige Ansprechen der mITT-Population in ZUMA-1 beträgt 58,4 % im Vergleich zu 24 % (fixed effects model) bzw. 26 % (random effects model) bei Patienten aus der Meta-Analyse der fünf eingeschlossenen Studien. Das relative Risiko beträgt 0,56 (random effects model; 95 %-KI: [0,44; 0,71]; $p < 0,0001$).

Da die gemeinsame Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse und ZUMA-1 jeweils die Angabe von n und N erfordert, muss die in der Meta-Analyse geschätzte Prozentzahl wieder auf ebendiese Angaben zurückgerechnet werden. Zum Zwecke der Darstellung muss zum geschätzten n wieder ein KI berechnet werden, das leicht von den KIs aus der Meta-Analyse abweichen kann.

4.3.2.3.3.4 Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-1	<p>Die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) ist definiert als die Zeit vom ersten objektiven Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod aufgrund von Krankheitsrezidiv oder Arzneimittel-assoziiertes Toxizität. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die ein objektives Ansprechen zeigten. Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum die Kriterien für eine Progression oder Tod aufgrund eines Krankheitsrezidivs oder Arzneimittel-assoziiertes Toxizität nicht erfüllten, wurden zu ihrem letzten auswertbaren Zeitpunkt der Krankheitsbeurteilung zensiert. Wenn die Todesursache nicht im Zusammenhang mit der Erkrankung stand, wurde sie als konkurrierendes Ereignis angesehen. Wenn die Patienten ein konkurrierendes Ereignis hatten, wurde die DOR vom Zeitpunkt des ersten objektiven Ansprechens bis zum Zeitpunkt des konkurrierenden Ereignisses berechnet. Die DOR wurde unter Verwendung von Krankheitsbeurteilungen abgeleitet, die in der Studie vor Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie (außer autologer Stammzelltransplantation) erhoben wurden. Die Ableitung der DOR schließt Krankheitsbeurteilungen aus, die nach einer erneuten Behandlung mit Axi-Cel durchgeführt wurden.</p> <p>Zur Abschätzung der kumulativen Inzidenz von mit einer Krankheitsprogression bzw. der Erkrankung assoziierten Todesfällen bei Vorliegen von nicht-krankheitsbedingten Todesfällen wird eine Competing-Risk-Analyse verwendet. Die kumulative Inzidenz (Cumulative Incidence, CIF) von mit einer Krankheitsprogression bzw. der Erkrankung assoziierten Todesfällen bei Vorliegen von nicht-krankheitsbedingten Todesfällen ist zu schätzen und $1 - CIF$ ist zur Abschätzung der Rate an Patienten ohne Rezidiv in 3-Monats-Intervallen zu verwenden. Ein gestaffeltes Diagramm der CIF für mit einer Krankheitsprogression bzw. der Erkrankung assoziierte Todesfälle bei Vorliegen von nicht-krankheitsbedingten Todesfällen sowie die CIF für nicht-krankheitsbedingte Todesfälle über die Zeit sind zu erstellen. Die Anzahl der zensierten Patienten, die Gründe für die Zensierung und die Anzahl der Patienten, welche ein konkurrierendes Ereignis erleben, sind zusammenzufassen. Außerdem können Multistatus-Time-to-Event-Modelle zur Schätzung des Todesrisikos nach Rezidiv (Krankheit-Tod-Modell) und des Rezidivrisikos bei Vorliegen von nicht-krankheitsbedingten Todesfällen (Competing-Risk-Modell) verwendet werden.</p> <p>Analysen sind sowohl für die DOR basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes als auch auf der zentralen Beurteilung (beide gemäß IWG 2007 Kriterien [11]) durchzuführen. Zur Schätzung der Follow-up-Zeit für die DOR ist die reverse Kaplan-Meier-Methode zu verwenden. Falls zum Zeitpunkt irgendeiner Analyse keine konkurrierenden Ereignisse aufgetreten sind, wird die Herangehensweise mittels Kaplan-Meier-Methode zur Abschätzung der DOR verwendet.</p>
SCHOLAR-1	Der Endpunkt wurde in SCHOLAR-1 nicht erhoben.
DOR = Duration of Response (Dauer des Ansprechens); CIF = Cumulative Incidence (kumulative Inzidenz); IWG = International Working Group	

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

Da es sich bei der pivotalen Studie ZUMA-1 um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ als möglicherweise hoch verzerrt.

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

ZUMA-1

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 64)	Kohorte 2 (N = 20)	Gesamt (N = 84)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	29 (45)	14 (70)	43 (51)
KM-Median DOR [95 %-KI], Monate	5,0 [2,1; NE]	NE [11,1; NE]	11,1 [3,9; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	34	6	40
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	1	0	1
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen	28	14	42
Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie	1	0	1
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 3	58,2 [45,0; 69,3]	85,0 [60,4; 94,9]	64,8 [53,4; 74,0]
Monat 6	46,9 [34,2; 58,7]	80,0 [55,1; 92,0]	55,0 [43,6; 65,0]
Monat 9	43,6 [31,1; 55,4]	80,0 [55,1; 92,0]	52,5 [41,2; 62,6]
Monat 12	43,6 [31,1; 55,4]	67,7 [41,3; 84,2]	48,7 [37,2; 59,4]
Mediane Dauer des Follow-ups (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95 %-KI]	11,1 [10,8; 12,1]	11,3 [11,1; 14,2]	11,3 [11,0; 12,1]

Parameter	Kohorte 1 (N = 64)	Kohorte 2 (N = 20)	Gesamt (N = 84)
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden und ein objektives Ansprechen aufwiesen. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.			
mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte mit objektivem Ansprechen; n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; DOR = Duration of Response (Dauer des Ansprechens); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group			

Die mediane DOR für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets betrug 11,1 Monate (95 %-KI: [3,9; NE]) mit einer medianen Follow-up-Dauer von 11,3 Monaten (95 %-KI: [11,0; 12,1]). In Kohorte 1 zeigte sich eine mediane DOR von 5,0 Monaten (95 %-KI: [2,1; NE]) mit einer medianen Follow-up-Dauer von 11,1 Monaten (95 %-KI: [10,8; 12,1]). Für Kohorte 2 war die mediane DOR noch nicht erreicht (95 %-KI: [11,1; NE]). Die mediane Follow-up-Dauer betrug 11,3 Monate (95 %-KI: [11,1; 14,2]). Die KM-Schätzer des Anteils der Patienten mit einem Ansprechen zu Monat 3, 6, 9 und 12 lagen bei 64,8 %, 55,0 %, 52,5 % und 48,7 % für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets.

Unter den 84 Respondern des mITT-Analyse-Sets wurden 43 Patienten (51 %) zensiert: 1 Patient aufgrund des Erhalts einer neuen Therapie, 42 Patienten aufgrund eines anhaltenden Ansprechens. Unter den nicht zensierten Patienten wiesen 40 eine Krankheitsprogression auf und 1 Patient verstarb. Von den 64 Respondern in Kohorte 1 wurden 29 Patienten (45 %) zensiert: 1 Patient aufgrund des Erhalts einer neuen Therapie, 28 Patienten aufgrund eines anhaltenden Ansprechens. Eine Krankheitsprogression erlebten 34 der nicht zensierten Patienten und 1 nicht zensierter Patient verstarb. In der Kohorte 1 wurden 14 Patienten (70 %) zensiert. Insgesamt hatten 14 Patienten ein anhaltendes Ansprechen und 6 Patienten erlebten eine Krankheitsprogression.

Die Kaplan-Meier-Kurve für die DOR der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets ist nachfolgend dargestellt:

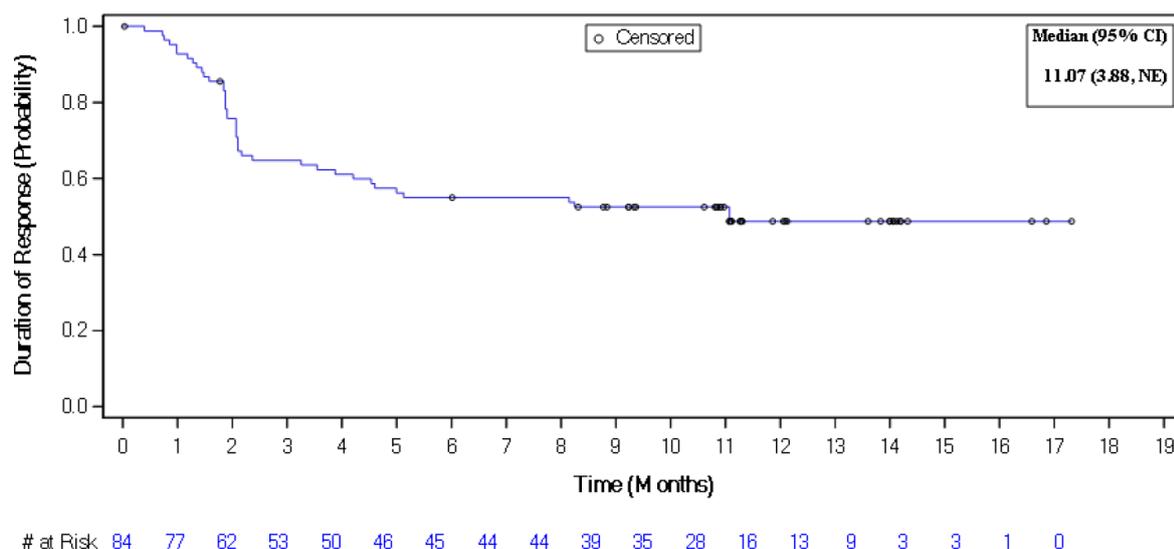


Abbildung 4-42: DOR basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets

Dauer des Ansprechens bei Patienten mit CR oder PR

Die DOR wurde sowohl bei den Patienten mit einer CR als auch bei den Patienten mit einer PR als bestem Ansprechen untersucht.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ bei Patienten mit CR als bestem Ansprechen – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 41)	Kohorte 2 (N = 18)	Gesamt (N = 59)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	26 (63)	14 (78)	40 (68)
KM-Median DOR [95 %-KI], Monate	NE [8,1; NE]	NE [11,1; NE]	NE [NE; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	14	4	18
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	1	0	1
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen	26	14	40
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 3	82,5 [66,8; 91,2]	94,4 [66,6; 99,2]	86,2 [74,3; 92,9]
Monat 6	67,5 [50,7; 79,7]	88,9 [62,4; 97,1]	74,1 [60,8; 83,5]
Monat 9	62,3 [45,4; 75,3]	88,9 [62,4; 97,1]	70,6 [57,0; 80,6]
Monat 12	62,3 [45,4; 75,3]	75,2 [46,3; 90,0]	65,4 [50,8; 76,6]

Parameter	Kohorte 1 (N = 41)	Kohorte 2 (N = 18)	Gesamt (N = 59)
Mediane Dauer des Follow-ups (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95 %-KI]	11,3 [10,8; 12,1]	11,3 [11,1; 14,2]	11,3 [11,0; 12,1]
<p>Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden und eine CR aufwiesen. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.</p> <p>CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte mit einer CR; n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; DOR = Duration of Response (Dauer des Ansprechens); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group</p>			

Die mediane DOR wurde für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets noch nicht erreicht. Die mediane Follow-up-Dauer betrug 11,3 Monate (95 %-KI: [11,0; 12,1]). Die Ergebnisse für die individuellen Kohorten waren ähnlich. Die KM-Schätzer für den Anteil der Patienten mit CR zu Monat 3, 6, 9 bzw. 12 betragen 86,2 %, 74,1 %, 70,6 % bzw. 65,4 % für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets. Unter den 59 Patienten mit CR im mITT-Analyse-Set wurden 40 Patienten (68 %) zensiert: alle aufgrund eines anhaltenden Ansprechens. Von den nicht zensierten Patienten zeigten 18 eine Krankheitsprogression und 1 Patient verstarb während eines bestehenden Ansprechens. Unter den 41 Respondern in Kohorte 1 wurden 26 Patienten (63 %) zensiert, alle aufgrund eines anhaltenden Ansprechens. Von den nicht zensierten Patienten zeigten 14 eine Krankheitsprogression und 1 Patient verstarb vor einer dokumentierten Krankheitsprogression. In Kohorte 2 gab es 18 Patienten mit CR. Es wurden 14 Patienten aufgrund eines anhaltenden Ansprechens zensiert. Insgesamt hatten 4 Patienten eine Krankheitsprogression.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ bei Patienten mit PR als bestem Ansprechen – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 23)	Kohorte 2 (N = 2)	Gesamt (N = 25)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	3 (13)	0 (0)	3 (12)
KM-Median DOR [95 %-KI], Monate	1,9 [1,4; 2,1]	1,0 [0,7; 1,3]	1,9 [1,3; 2,1]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	20	2	22
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen	2	0	2
Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie	1	0	1

Parameter	Kohorte 1 (N = 23)	Kohorte 2 (N = 2)	Gesamt (N = 25)
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 3	14,0 [3,5; 31,6]	0,0 [NE; NE]	12,9 [3,3; 29,4]
Monat 6	9,4 [1,6; 25,7]	0,0 [NE; NE]	8,6 [1,5; 23,9]
Monat 9	9,4 [1,6; 25,7]	0,0 [NE; NE]	8,6 [1,5; 23,9]
Monat 12	NE [NE; NE]	0,0 [NE; NE]	NE [NE; NE]
Mediane Dauer des Follow-ups (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95 %-KI]	8,8 [8,8; 11,1]	NE [NE; NE]	8,8 [8,8; 11,1]
<p>Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.2.5.10 [63])</p> <p>Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden und eine CR aufwiesen. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.</p> <p>PR = Partial Response (partiellles Ansprechen); mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte mit einer PR; n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; DOR = Duration of Response (Dauer des Ansprechens); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group</p>			

Die mediane DOR lag für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets bei 1,9 Monaten (95 %-KI: [1,3; 2,1]). Die mediane Follow-up-Dauer betrug 8,8 Monate (95 %-KI: [8,8; 11,1]). Für Kohorte 1 zeigte sich eine mediane DOR von 1,9 Monaten (95 %-KI: [1,4; 2,1]), während diese für Kohorte 2 bei 1,0 Monaten (95 %-KI: [0,7; 1,3]) lag. Die KM-Schätzer für den Anteil der Patienten mit PR zu Monat 3, 6 bzw. 9 betragen 12,9 %, 8,6 % bzw. 8,6 % für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets. Für Monat 12 war der KM-Schätzer nicht auswertbar. Drei (12 %) der 25 Patienten mit PR im mITT-Analyse-Set wurden zensiert: 2 Patienten aufgrund eines anhaltenden Ansprechens und 1 Patient aufgrund des Beginns eines neuen Antikrebs-Therapie. Alle 3 zensierten Patienten gehören zu Kohorte 1. Von den nicht zensierten Patienten zeigten 22 eine Krankheitsprogression, davon 20 Patienten aus Kohorte 1 und 2 Patienten aus Kohorte 2.

Die Kaplan-Meier-Kurve für die DOR der Patienten mit einer CR oder PR des mITT-Analyse-Sets sowie für den Vergleich der Patienten mit einer CR gegenüber den Patienten mit einer PR (jeweils einzeln für Kohorte 1 und Kohorte 2) ist nachfolgend dargestellt:

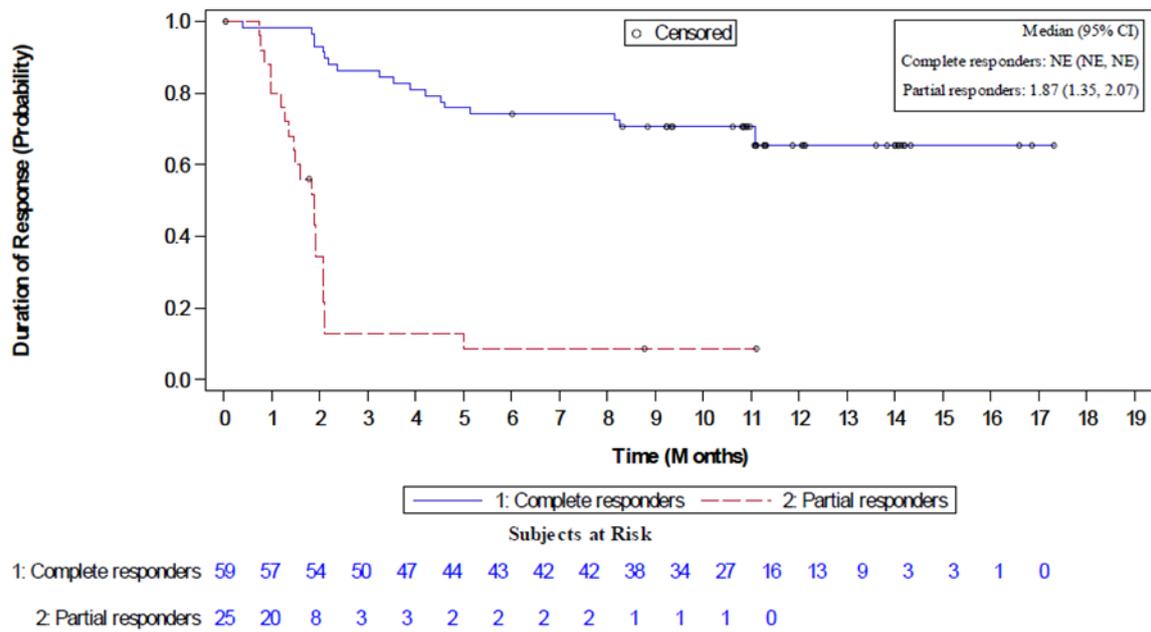


Abbildung 4-43: DOR bei Patienten mit CR oder PR für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets

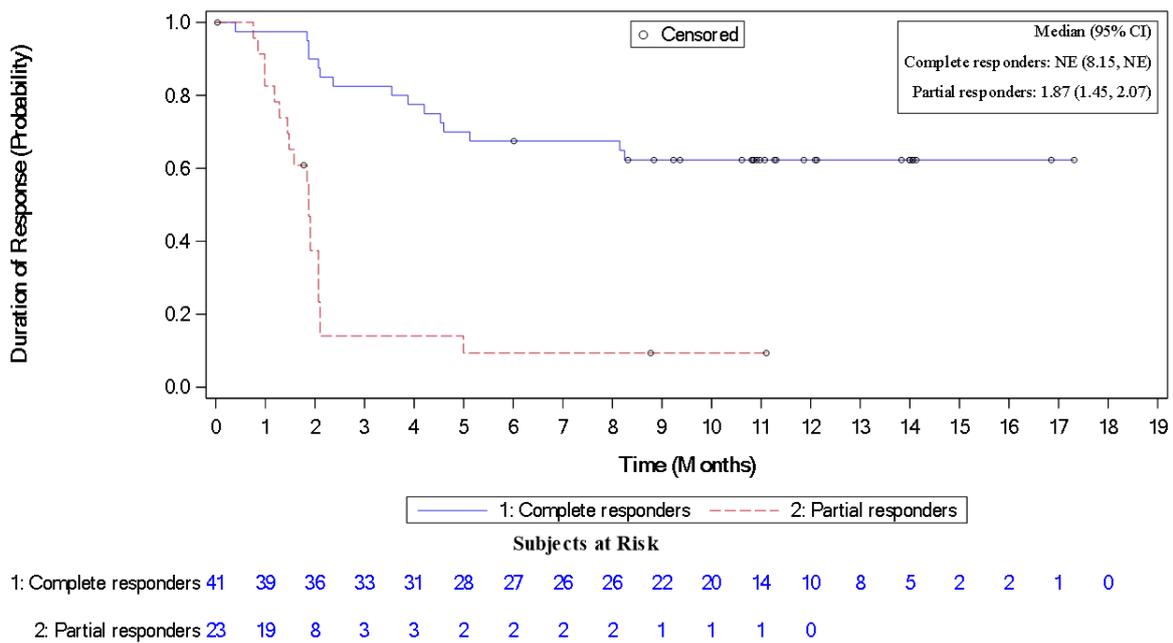


Abbildung 4-44: DOR bei Patienten mit CR vs. Patienten mit PR für Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets

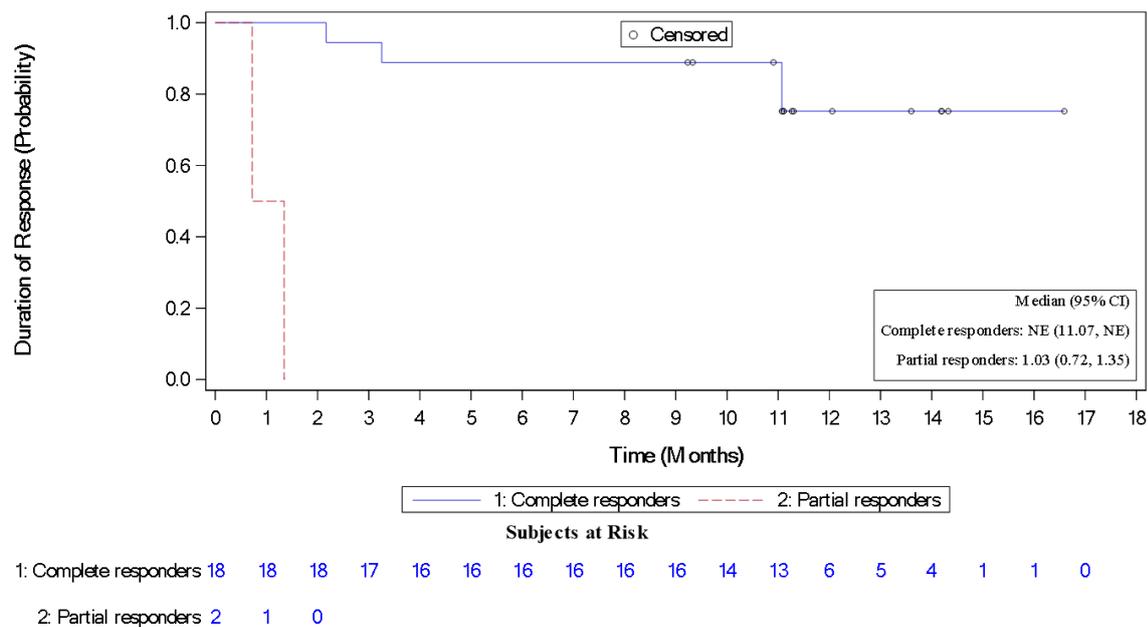


Abbildung 4-45: DOR bei Patienten mit CR vs. Patienten mit PR für Kohorte 2 des mITT-Analyse-Sets

Zusätzlich werden die Ergebnisse anhand des vollständigen Analyse-Sets, der zentralen Beurteilung des mITT-Analyse-Sets sowie der Analyse ohne Patienten nach erfolgter alloSCT des mITT-Analyse-Sets dargestellt.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen (vollständiges Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 64)	Kohorte 2 (N = 22)	Gesamt (N = 86)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	29 (45)	16 (73)	45 (52)
KM-Median DOR [95 %-KI], Monate	5,0 [2,1; NE]	NE [11,1; NE]	11,1 [4,2; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	34	6	40
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	1	0	1
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen	28	16	44
Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie	1	0	1
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 3	58,2 [45,0; 69,3]	85,7 [62,0; 95,2]	65,2 [53,9; 74,3]
Monat 6	46,9 [34,2; 58,7]	80,7 [56,3; 92,3]	55,4 [44,0; 65,3]
Monat 9	43,6 [31,1; 55,4]	80,7 [56,3; 92,3]	52,8 [41,5; 62,9]
Monat 12	43,6 [31,1; 55,4]	68,3 [42,0; 84,5]	49,1 [37,5; 59,7]

Parameter	Kohorte 1 (N = 64)	Kohorte 2 (N = 22)	Gesamt (N = 86)
Mediane Dauer des Follow-ups (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95 %-KI]	11,1 [10,8; 12,1]	11,3 [10,9; 13,6]	11,3 [10,9; 12,1]
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden und ein objektives Ansprechen aufwiesen. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet. N = Anzahl der Patienten in der Kohorte mit objektivem Ansprechen; n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; DOR = Duration of Response (Dauer des Ansprechens); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group			

Die mediane DOR für die gepoolte Analyse des vollständigen Analyse-Sets betrug 11,1 Monate mit einer medianen Follow-up-Dauer von 11,3 Monaten (95 %-KI: [10,9; 12,1]).

Im vollständigen Analyse-Set wurden 45 Patienten (52 %) zensiert: 1 Patient aufgrund des Erhalts einer neuen Therapie, 44 Patienten aufgrund eines anhaltenden Ansprechens. Unter den nicht zensierten Patienten wiesen 40 eine Krankheitsprogression auf und 1 Patient verstarb.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die DOR werden für die gepoolte Analyse des vollständigen Analyse-Sets sowie jeweils einzeln für Kohorte 1 und Kohorte 2 nachfolgend dargestellt:

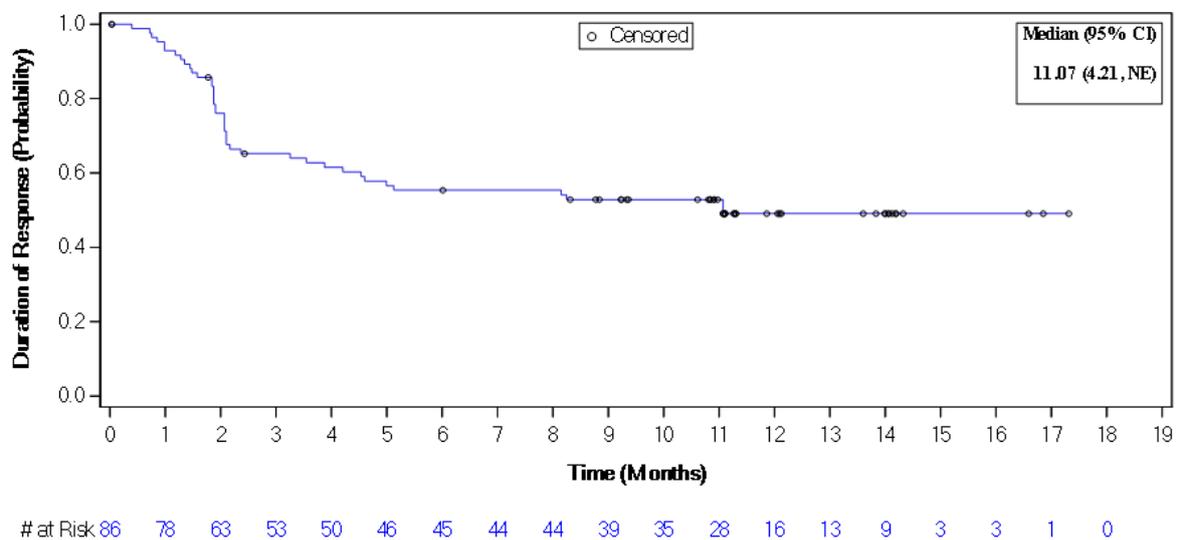


Abbildung 4-46: DOR für die gepoolte Analyse des vollständigen Analyse-Sets

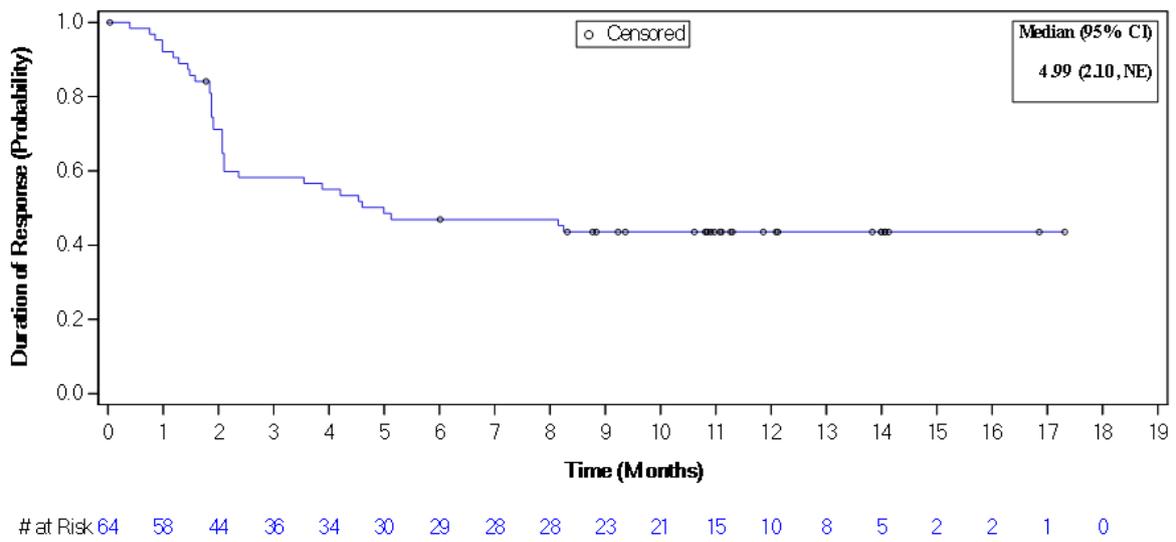


Abbildung 4-47: DOR für Kohorte 1 des vollständigen Analyse-Sets

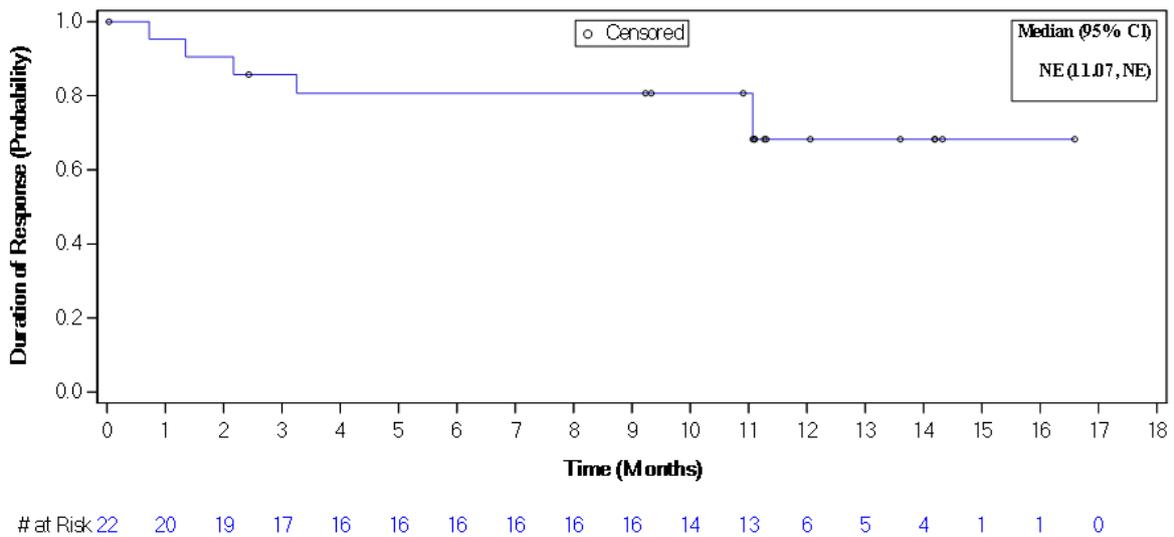


Abbildung 4-48: DOR für Kohorte 2 des vollständigen Analyse-Sets

Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen (zentrale Beurteilung, mITT-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 52)	Kohorte 2 (N = 21)	Gesamt (N = 73)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	26 (50)	15 (71)	41 (56)
KM-Median DOR [95 %-KI], Monate	10,9 [5,4; NE]	NE [11,1; NE]	14,0 [8,3; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	22	5	27
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	4	1	5
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen	25	13	38
Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie	1	2	3
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 3	75,0 [60,8; 84,6]	89,5 [64,1; 97,3]	78,8 [67,4; 86,7]
Monat 6	62,7 [47,8; 74,4]	84,2 [58,7; 94,6]	68,5 [56,2; 78,0]
Monat 9	55,8 [40,8; 68,4]	78,9 [53,2; 91,5]	62,2 [49,5; 72,5]
Monat 12	47,2 [31,8; 61,1]	62,0 [31,8; 81,9]	51,2 [37,5; 63,3]
Mediane Dauer des Follow-ups (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95 %-KI]	11,1 [10,6; 14,0]	11,3 [10,9; 14,1]	11,3 [10,9; 13,6]
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden und ein objektives Ansprechen aufwiesen. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet. mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte mit objektivem Ansprechen; n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; DOR = Duration of Response (Dauer des Ansprechens); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group			

Die mediane DOR für die gepoolte Analyse der zentralen Beurteilung betrug 14,0 Monate mit einer medianen Follow-up-Dauer von 11,3 Monaten (95 %-KI: [10,9; 13,6]).

Es wurden 41 Patienten (56 %) zensiert: 3 Patienten aufgrund des Erhalts einer neuen Therapie, 38 Patienten aufgrund eines anhaltenden Ansprechens. Unter den nicht zensierten Patienten wiesen 27 eine Krankheitsprogression auf und 5 Patienten verstarben.

Nachfolgend sind die Kaplan-Meier-Kurven für die DOR basierend auf der zentralen Beurteilung für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets sowie jeweils einzeln für Kohorte 1 und Kohorte 2 dargestellt.

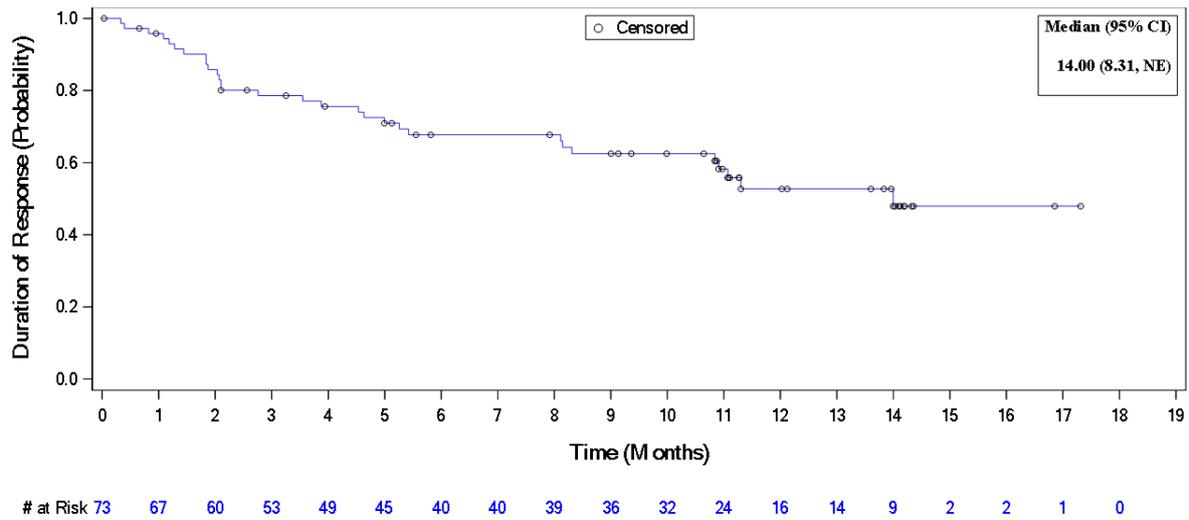


Abbildung 4-49: DOR basierend auf der zentralen Beurteilung für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets

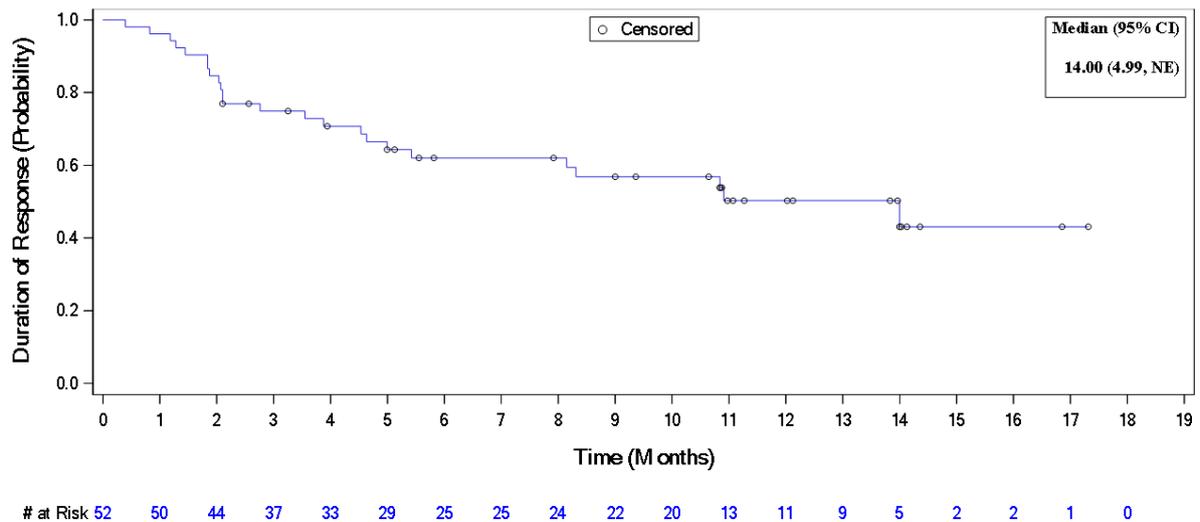


Abbildung 4-50: DOR basierend auf der zentralen Beurteilung für Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets

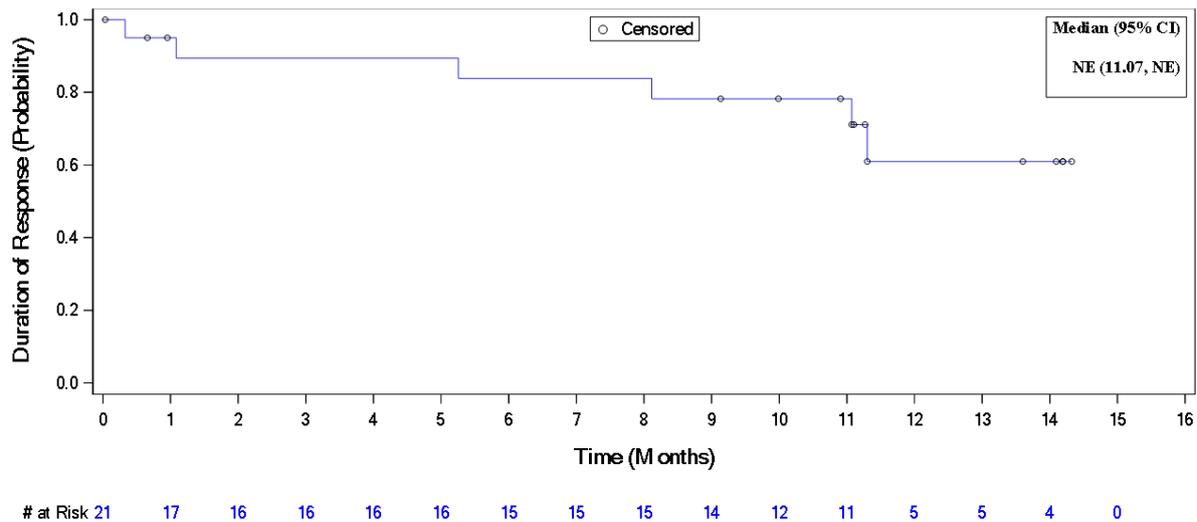


Abbildung 4-51: DOR basierend auf der zentralen Beurteilung für Kohorte 2 des mITT-Analyse-Sets

Tabelle 4-87: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen (Analyse ohne die Ergebnisse für Patienten nach erfolgter alloSCT, mITT-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 64)	Kohorte 2 (N = 20)	Gesamt (N = 84)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	29 (45)	14 (70)	43 (51)
KM-Median DOR [95 %-KI], Monate	4,6 [2,1; NE]	NE [11,1; NE]	11,1 [3,9; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>			
Krankheitsprogression	34	6	40
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	1	0	1
<i>Grund für die Zensierung</i>			
Anhaltendes Ansprechen	27	13	40
Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie	1	0	1
AlloSCT	1	1	2
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 3	58,2 [45,0; 69,3]	84,2 [58,7; 94,6]	64,3 [52,8; 73,6]
Monat 6	46,6 [33,8; 58,4]	78,9 [53,2; 91,5]	54,2 [42,7; 64,3]
Monat 9	43,1 [30,6; 55,0]	78,9 [53,2; 91,5]	51,6 [40,2; 61,9]
Monat 12	43,1 [30,6; 55,0]	65,8 [38,6; 83,2]	47,8 [36,1; 58,6]
Mediane Dauer des Follow-ups (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95 %-KI]	11,1 [10,8; 12,1]	11,3 [10,9; 14,2]	11,3 [10,9; 12,1]

Parameter	Kohorte 1 (N = 64)	Kohorte 2 (N = 20)	Gesamt (N = 84)
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden und ein objektives Ansprechen aufwiesen. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.			
alloSCT = Allogeneic Stem Cell Transplantation (allogene Stammzelltransplantation); mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte mit objektivem Ansprechen; n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; DOR = Duration of Response (Dauer des Ansprechens); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group			

Die mediane DOR für die gepoolte Analyse ohne die Ergebnisse für Patienten nach erfolgter alloSCT betrug 11,1 Monate mit einer medianen Follow-up-Dauer von 11,3 Monaten (95 %-KI: [10,9; 12,1]).

Es wurden 43 Patienten (51 %) zensiert: 1 Patient aufgrund des Erhalts einer neuen Therapie, 40 Patienten aufgrund eines anhaltenden Ansprechens und 2 Patienten aufgrund einer alloSCT. Unter den nicht zensierten Patienten wiesen 40 eine Krankheitsprogression auf und 1 Patient verstarb.

Nachfolgend sind die Kaplan-Meier-Kurven für die DOR ohne die Ergebnisse für Patienten nach erfolgter alloSCT für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets sowie jeweils einzeln für Kohorte 1 und Kohorte 2 dargestellt.

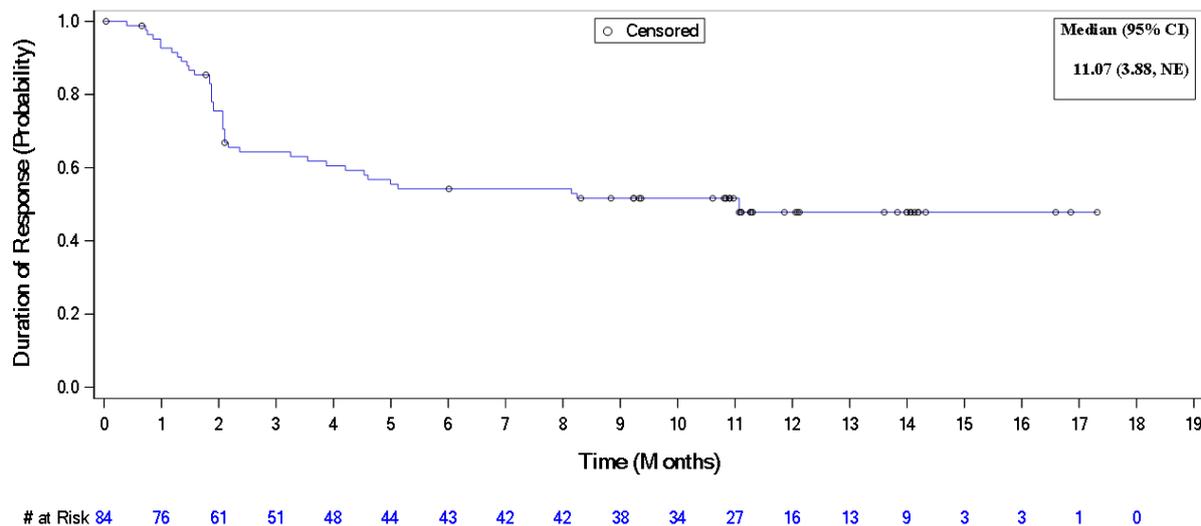


Abbildung 4-52: DOR ohne die Ergebnisse für Patienten nach erfolgter alloSCT für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets

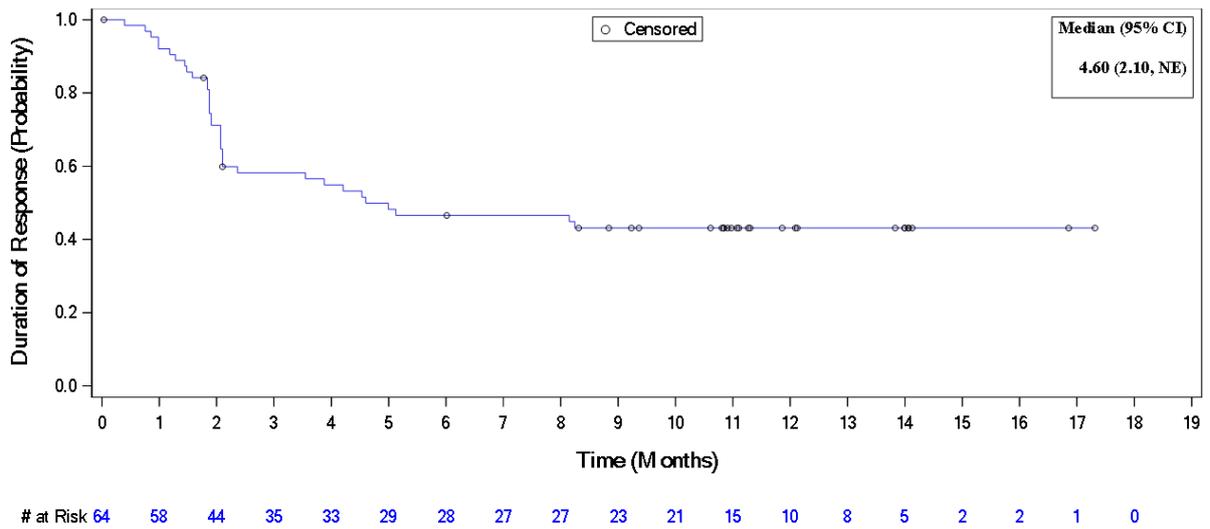


Abbildung 4-53: DOR ohne die Ergebnisse für Patienten nach erfolgter alloSCT für Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets

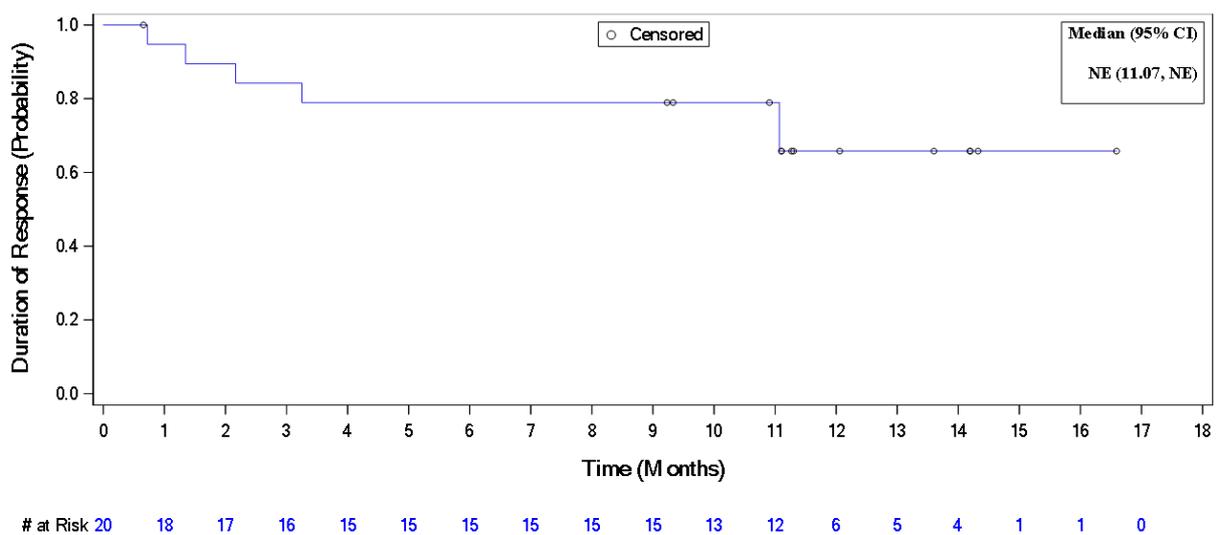


Abbildung 4-54: DOR ohne die Ergebnisse für Patienten nach erfolgter alloSCT für Kohorte 2 des mITT-Analyse-Sets

4.3.2.3.3.5 Bestes Ansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von „Bestes Ansprechen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-1	Das beste Ansprechen wurde für jeden Patienten basierend auf der Beurteilung des Ansprechens – vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR), partielles Ansprechen (Partial Response, PR), stabile Erkrankung (Stable Disease, SD), progrediente Erkrankung (Progressive Disease, PD), nicht auswertbar (not evaluable, NE), nicht erhoben (not done, ND) – vorgenommen. Die Analysen werden zu jedem Zeitpunkt sowohl für die Beurteilung durch den Prüfarzt als auch für die zentrale Beurteilung vorgenommen, beides basierend auf den IWG 2007 Kriterien [11]. Mit Hilfe von SAS-Programmen wurde das beste Ansprechen für jeden Patienten identifiziert. Krankheitsbeurteilungen nach erneuter Behandlung mit Axi-Cel wurden ausgeschlossen.
SCHOLAR-1	Der Endpunkt wurde in SCHOLAR-1 nicht erhoben.
CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); PR = Partial Response (partielleres Ansprechen); SD = Stable Disease (stabile Erkrankung); PD = Progressive Disease (progrediente Erkrankung); NE = not evaluable (nicht auswertbar); ND = not done (nicht erhoben); IWG = International Working Group	

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

Da es sich bei der pivotalen Studie ZUMA-1 um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien handelt, gilt der beschriebene Endpunkt „Bestes Ansprechen“ als möglicherweise hoch verzerrt.

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

ZUMA-1

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Bestes Ansprechen“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set: inferenzstatistische Analyse)

Parameter	Kohorte 1 (N = 77)	Kohorte 2 (N = 24)	Gesamt (N = 101)
Patienten mit CR, n (%)	41 (53)	18 (75)	59 (58)
Patienten mit PR, n (%)	23 (30)	2 (8)	25 (25)
Patienten mit SD, n (%)	8 (10)	2 (8)	10 (10)
Patienten mit PD, n (%)	4 (5)	1 (4)	5 (5)
„Nicht erhoben“, n (%)	1 (1)	1 (4)	2 (2)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.2.2.1 [63])
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.
mITT = modified Intention to Treat; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte mit Krankheitsbeurteilung zu Monat 6; CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; PR = Partial Response (partielleres Ansprechen); SD = Stable Disease (stabile Erkrankung); PD = Progressive Disease (progrediente Erkrankung); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group

In der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets der inferenzstatistischen Analyse betrug der Anteil der Patienten mit CR 58 % (59/101 Patienten) und mit PR 25 % (25/101 Patienten). Für Kohorte 1 lag der Anteil an Patienten mit CR bei 53 % (41/77 Patienten) und derjenige für Patienten mit PR bei 30 % (23/77 Patienten). In Kohorte 2 zeigten sich entsprechende Anteile für CR bzw. PR von 75 % (18/24 Patienten) bzw. 8 % (2/24 Patienten). Für 2 Patienten (2 %) wurde als bestes Ansprechen „nicht erhoben“ ermittelt, da diese Patienten bereits vor der ersten Krankheitsbeurteilung verstorben sind.

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-1	<p>Als unerwünschtes Ereignis (UE) gilt jedes schädliche medizinische Ereignis, welches ein Studienteilnehmer erlebt. Das Ereignis muss nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.</p> <p>Die Definition von UEs schließt die Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung ein. Eine Verschlechterung deutet darauf hin, dass sich diese hinsichtlich Schwere, Häufigkeit und/oder Dauer verstärkt hat oder mit einem schlechteren Ausgang verbunden ist. Eine bereits bestehende Erkrankung, die sich während der Studie nicht verschlechterte oder während der Studie einen medizinischen Eingriff erforderte, wurde nicht als UE betrachtet.</p> <p>Eine Krankheitsprogression, die durch Messung von malignen Läsionen auf Röntgenbildern oder mittels anderer Methoden festgestellt wurde, wurde nicht als UE berichtet. Tod aufgrund von Krankheitsprogression in Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen sollte als der primäre Tumortyp (z. B. als B-Zell-Lymphom) berichtet werden. Wenn ein UE oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf die zu untersuchende Krankheit zurückzuführen ist, sind die Anzeichen und Symptome zu berichten. Eine Verschlechterung der Anzeichen und Symptome der in der Studie untersuchten Malignität wurde als UE gemeldet.</p> <p>Die UEs werden von Studieneinschluss (d. h., Beginn der Leukapherese) bis 90 Tage/3 Monate nach der Infusion von Axi-Cel erhoben. Nach Monat 3 werden bis Monat 24 nach Behandlung mit Axi-Cel oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt, nur spezifische UEs berichtet. Diese umfassen neurologische und hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen sowie sekundäre Malignitäten. Für Patienten, welche in die Studie eingeschlossen, aber nicht mit Axi-Cel behandelt wurden, endet die Beobachtungsperiode für UEs 30 Tage nach der letzten studienspezifischen Prozedur (z. B. Leukapherese, konditionierende Chemotherapie).</p> <p>Die UEs werden gemäß MedDRA Version 19.0 kodiert. Der Schweregrad der UEs wird nach NCI-CTCAE Version 4.03 erhoben. Ereignisse im Zusammenhang mit dem Cytokine-Release Syndrome (CRS) werden sowohl als Syndrom mit Hilfe einer für CRS spezifischen Bewertungsskala [40] sowie mittels NCI-CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Individuelle Symptome im Zusammenhang mit CRS werden auch in herkömmlicher Weise als UEs berichtet.</p> <p>Alle UEs werden anhand der MedDRA Systemorganklassen sowie der Preferred Terms und dem schlimmsten Schweregrad erfasst. Mit Hilfe einer manuellen Sichtung wurden die Anteile der Grad ≥ 3 UEs, der CRS-Ereignisse sowie der neurologischen Ereignisse mit einem Auftrittsdatum > 14 Tage und < 30 Tage nach Infusion von Axi-Cel und solcher Ereignisse > 30 Tage nach Infusion von Axi-Cel erfasst.</p>
SCHO-LAR-1	Der Endpunkt wurde in SCHOLAR-1 nicht erhoben.
(S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)	

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

Da es sich bei der pivotalen Studie ZUMA-1 um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ als möglicherweise hoch verzerrt.

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 4-91: Übersicht über die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 77) n (%)	Kohorte 2 (N = 24) n (%)	Gesamt (N = 101) n (%)
UEs	77 (100)	24 (100)	101 (100)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	75 (97)	23 (96)	98 (97)
UEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie	75 (97)	22 (92)	97 (96)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	69 (90)	19 (79)	88 (87)
UEs im Zusammenhang mit Axi-Cel	77 (100)	23 (96)	100 (99)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	49 (64)	15 (63)	64 (63)
CRS-Ereignisse	73 (95)	21 (88)	94 (93)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	11 (14)	1 (4)	12 (12)
Neurologische Ereignisse	50 (65)	15 (63)	65 (64)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	20 (26)	9 (38)	29 (29)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.4.2 [63])
Hinweis: CRS-Ereignisse wurden basierend auf Lee *et al.*, 2014 eingestuft und auf Syndrom-Ebene wiedergegeben. Die Einstufung nach Schweregrad wird basierend auf dem Syndrom durchgeführt.
N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom); PD = Progressive Disease (progrediente Erkrankung)

Alle Patienten (100 %) erlebten ein oder mehr UEs. Insgesamt zeigten 75 Patienten (97 %) in Kohorte 1, 23 Patienten (96 %) in Kohorte 2 und 98 Patienten (97 %) im gesamten Safety-Analyse-Set UEs vom Grad 3 oder höher. Im Zusammenhang mit Axi-Cel stehende UEs vom Grad 3 oder höher wurden bei 49 Patienten (64 %) in Kohorte 1, bei 15 Patienten (63 %) in Kohorte 2 und bei 64 Patienten (63 %) im gesamten Safety-Analyse-Set beobachtet.

UEs nach Systemorganklasse

Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Schweregrad für Kohorte 1 + 2 gemeinsam – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA SOC n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs	101 (100)	0 (0)	3 (3)	27 (27)	65 (64)	6 (6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	91 (90)	1 (1)	11 (11)	36 (36)	42 (42)	1 (1)
Herzerkrankungen	70 (69)	48 (48)	12 (12)	5 (5)	5 (5)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4 (4)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augenerkrankungen	12 (12)	8 (8)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	87 (86)	47 (47)	30 (30)	10 (10)	0 (0)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	95 (94)	13 (13)	63 (62)	19 (19)	0 (0)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	15 (15)	7 (7)	8 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40 (40)	1 (1)	14 (14)	23 (23)	2 (2)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (14)	9 (9)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Untersuchungen	61 (60)	5 (5)	12 (12)	13 (13)	31 (31)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	85 (84)	19 (19)	29 (29)	33 (33)	4 (4)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	56 (55)	34 (34)	19 (19)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (8)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	3 (3)

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

MedDRA SOC n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Erkrankungen des Nervensystems	84 (83)	40 (40)	16 (16)	25 (25)	2 (2)	1 (1)
Produktprobleme	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	49 (49)	20 (20)	16 (16)	13 (13)	0 (0)	0 (0)
Erkrankung der Nieren und Harnwege	31 (31)	18 (18)	6 (6)	6 (6)	1 (1)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	9 (9)	4 (4)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	72 (71)	25 (25)	31 (31)	13 (13)	2 (2)	1 (1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	32 (32)	24 (24)	8 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	69 (68)	16 (16)	34 (34)	18 (18)	1 (1)	0 (0)
<p>Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.24.4.0 [63])</p> <p>Hinweis: Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.</p> <p>SOC = System Organ Class (Systemorganklasse); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</p>						

Basierend auf der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) traten UEs aus folgenden SOC's bei mehr als 30 % der Patienten in der gepoolten Analyse des Safety-Analyse-Sets auf:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (91 Patienten; 90 %)
- Herzerkrankungen (70 Patienten; 69 %)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (87 Patienten; 86 %)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (95 Patienten; 94 %)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (40 Patienten; 40 %)
- Untersuchungen (61 Patienten; 60 %)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (85 Patienten; 84 %)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (56 Patienten; 55 %)
- Erkrankungen des Nervensystems (84 Patienten; 83 %)
- Psychiatrische Erkrankungen (49 Patienten; 49 %)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (31 Patienten; 31 %)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (72 Patienten; 71 %)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (32 Patienten; 32 %)
- Gefäßerkrankungen (69 Patienten; 68 %)

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

Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach SOC und Schweregrad für Kohorte 1 – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA SOC n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs	77 (100)	0 (0)	2 (3)	22 (29)	49 (64)	4 (5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	69 (90)	1 (1)	8 (10)	28 (36)	31 (40)	1 (1)
Herzerkrankungen	55 (71)	38 (49)	10 (13)	4 (5)	3 (4)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (4)	2 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augenerkrankungen	6 (8)	5 (6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	65 (84)	35 (45)	23 (30)	7 (9)	0 (0)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	73 (95)	12 (16)	47 (61)	14 (18)	0 (0)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	11 (14)	5 (6)	6 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31 (40)	1 (1)	11 (14)	19 (25)	0 (0)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (14)	8 (10)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Untersuchungen	49 (64)	4 (5)	9 (12)	13 (17)	23 (30)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	65 (84)	13 (17)	22 (29)	27 (35)	3 (4)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	45 (58)	26 (34)	17 (22)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (8)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	3 (4)
Erkrankungen des Nervensystems	62 (81)	31 (40)	12 (16)	17 (22)	2 (3)	0 (0)

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

MedDRA SOC n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Produktprobleme	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	39 (51)	19 (25)	11 (14)	9 (12)	0 (0)	0 (0)
Erkrankung der Nieren und Harnwege	26 (34)	15 (19)	6 (8)	4 (5)	1 (1)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	6 (8)	2 (3)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	54 (70)	17 (22)	24 (31)	11 (14)	2 (3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	25 (32)	18 (23)	7 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	55 (71)	12 (16)	29 (38)	13 (17)	1 (1)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.24.2.0 [63])

Hinweis: Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.

SOC = System Organ Class (Systemorganklasse); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

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

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach SOC und Schweregrad für Kohorte 2 – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA SOC n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs	24 (100)	0 (0)	1 (4)	5 (21)	16 (67)	2 (8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (92)	0 (0)	3 (13)	8 (33)	11 (46)	0 (0)
Herzerkrankungen	15 (63)	10 (42)	2 (8)	1 (4)	2 (8)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augenerkrankungen	6 (25)	3 (13)	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (92)	12 (50)	7 (29)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (92)	1 (4)	16 (67)	5 (21)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (17)	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (38)	0 (0)	3 (13)	4 (17)	2 (8)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (13)	1 (4)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Untersuchungen	12 (50)	1 (4)	3 (13)	0 (0)	8 (33)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (83)	6 (25)	7 (29)	6 (25)	1 (4)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	11 (46)	8 (33)	2 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (8)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (92)	9 (38)	4 (17)	8 (33)	0 (0)	1 (4)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (42)	1 (4)	5 (21)	4 (17)	0 (0)	0 (0)
Erkrankung der Nieren und Harnwege	5 (21)	3 (13)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (13)	2 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (75)	8 (33)	7 (29)	2 (8)	0 (0)	1 (4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (29)	6 (25)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	14 (58)	4 (17)	5 (21)	5 (21)	0 (0)	0 (0)
<p>Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.24.3.0 [63])</p> <p>Hinweis: Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.</p> <p>SOC = System Organ Class (Systemorganklasse); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</p>						

UEs von besonderem Interesse

Identifizierte Risiken – CRS

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse zu CRS-Ereignissen, die bei $\geq 5\%$ der Patienten des gesamten Safety-Analyse-Sets aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
CRS-Ereignisse	94 (93)	37 (37)	45 (45)	8 (8)	3 (3)	1 (1)
Fieber	77 (76)	13 (13)	53 (52)	11 (11)	0 (0)	0 (0)
Hypotonie	41 (41)	10 (10)	22 (22)	9 (9)	0 (0)	0 (0)
Hypoxie	22 (22)	1 (1)	13 (13)	7 (7)	1 (1)	0 (0)
Tachykardie	21 (21)	19 (19)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Schüttelfrost	20 (20)	16 (16)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sinustachykardie	9 (9)	7 (7)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kopfschmerzen	5 (5)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.12.4.0.3 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. CRS wurde basierend auf Lee *et al.*, 2014 hinsichtlich des Schweregrades eingestuft. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Insgesamt wurden mit einem CRS assoziierte Symptome bei 94 Patienten (93 %) beobachtet. Der Großteil der Patienten erlebte ein CRS vom Grad 1 oder 2 (81 %). Bei 8 Patienten (8 %) trat als schwerster Grad ein Grad 3 CRS auf, bei 3 Patienten (3 %) eines vom Grad 4 und bei einem Patienten (1 %) eines vom Grad 5. Insgesamt hatten 12 Patienten ein CRS vom Grad 3 oder höher.

Die häufigsten CRS-Symptome jeglichen Grades waren Fieber (76 %), Hypotonie (41 %), Hypoxie (22 %), Tachykardie (21 %) und Schüttelfrost (20 %). Die meisten dieser Ereignisse waren vom Grad 1 oder 2.

Tabelle 4-96: Ergebnisse zu CRS-Ereignissen, die bei ≥ 5 % der Patienten in Kohorte 1 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
CRS-Ereignisse	73 (95)	27 (35)	35 (45)	8 (10)	2 (3)	1 (1)
Fieber	58 (75)	12 (16)	38 (49)	8 (10)	0 (0)	0 (0)
Hypotonie	35 (45)	8 (10)	18 (23)	9 (12)	0 (0)	0 (0)
Hypoxie	18 (23)	1 (1)	9 (12)	7 (9)	1 (1)	0 (0)
Tachykardie	17 (22)	16 (21)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Schüttelfrost	16 (21)	12 (16)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sinustachykardie	8 (10)	6 (8)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kopfschmerzen	4 (5)	3 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myalgie	4 (5)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.12.4.0.1 [63])

Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. CRS wurde basierend auf Lee *et al.*, 2014 hinsichtlich des Schweregrades eingestuft. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.

CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-97: Ergebnisse zu CRS-Ereignissen, die bei ≥ 5 % der Patienten in Kohorte 2 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
CRS-Ereignisse	21 (88)	10 (42)	10 (42)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Fieber	19 (79)	1 (4)	15 (63)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
Hypotonie	6 (25)	2 (8)	4 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schüttelfrost	4 (17)	4 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypoxie	4 (17)	0 (0)	4 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tachykardie	4 (17)	3 (13)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.12.4.0.2 [63])						
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. CRS wurde basierend auf Lee <i>et al.</i> , 2014 hinsichtlich des Schweregrades eingestuft. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.						
CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events						

Identifizierte Risiken – Neurologische Ereignisse

Neurologische Ereignisse wurden basierend auf den bekannten neurologischen Toxizitäten identifiziert, welche mit einer Anti-CD19-Immuntherapie assoziiert sind [73].

Tabelle 4-98: Ergebnisse zu neurologischen Ereignissen, die bei $\geq 5\%$ der Patienten des gesamten Safety-Analyse-Sets aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Neurologische Ereignisse	65 (64)	21 (21)	15 (15)	27 (27)	2 (2)	0 (0)
Enzephalopathie	35 (35)	10 (10)	4 (4)	20 (20)	1 (1)	0 (0)
Tremor	29 (29)	24 (24)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Verwirrtheitszustand	28 (28)	7 (7)	11 (11)	10 (10)	0 (0)	0 (0)
Aphasie	18 (18)	4 (4)	6 (6)	8 (8)	0 (0)	0 (0)
Somnolenz	15 (15)	2 (2)	6 (6)	6 (6)	1 (1)	0 (0)
Agitation	9 (9)	3 (3)	2 (2)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
Gedächtnisstörungen	8 (8)	6 (6)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Geistige Statusänderungen	6 (6)	1 (1)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Dysarthrie	5 (5)	2 (2)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.13.8.0.3 [63])						
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.						
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events						

Bezüglich der neurologischen Ereignisse zeigten 65 Patienten (64 %) des gesamten Safety-Analyse-Sets ein entsprechendes Ereignis. Bei 27 Patienten (27 %) war der schwerste Grad der UEs der Grad 3, bei 2 Patienten (2 %) der Grad 4. Ereignisse vom Grad 5 traten nicht auf.

Die häufigsten neurologischen Ereignisse jeglichen Grades waren Enzephalopathie (35 Patienten; 35 %), Tremor (29 Patienten; 29 %), Verwirrtheitszustand (28 Patienten; 28 %), Aphasie (18 Patienten; 18 %), Somnolenz (15 Patienten; 15 %), Agitation (9 Patienten; 9 %) und Gedächtnisstörungen (8 Patienten; 8 %).

Tabelle 4-99: Ergebnisse zu neurologischen Ereignissen, die bei ≥ 5 % der Patienten in Kohorte 1 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Neurologische Ereignisse	50 (65)	18 (23)	12 (16)	18 (23)	2 (3)	0 (0)
Enzephalopathie	28 (36)	8 (10)	4 (5)	15 (19)	1 (1)	0 (0)
Tremor	23 (30)	20 (26)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Verwirrtheitszustand	20 (26)	7 (9)	6 (8)	7 (9)	0 (0)	0 (0)
Aphasie	14 (18)	4 (5)	4 (5)	6 (8)	0 (0)	0 (0)
Somnolenz	11 (14)	2 (3)	3 (4)	5 (6)	1 (1)	0 (0)
Agitation	6 (8)	3 (4)	1 (1)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Gedächtnisstörungen	6 (8)	4 (5)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Geistige Statusänderungen	5 (6)	1 (1)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Halluzinationen	4 (5)	3 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Krampfanfälle	4 (5)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	1 (1)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.13.8.0.1 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis;
UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-100: Ergebnisse zu neurologischen Ereignissen, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in Kohorte 2 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Neurologische Ereignisse	15 (63)	3 (13)	3 (13)	9 (38)	0 (0)	0 (0)
Verwirrtheitszustand	8 (33)	0 (0)	5 (21)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
Enzephalopathie	7 (29)	2 (8)	0 (0)	5 (21)	0 (0)	0 (0)
Tremor	6 (25)	4 (17)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Aphasie	4 (17)	0 (0)	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Somnolenz	4 (17)	0 (0)	3 (13)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Agitation	3 (13)	0 (0)	1 (4)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Aufmerksamkeitsstörungen	2 (8)	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Dysarthrie	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gedächtnisstörungen	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.13.8.0.2 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis;
UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Identifizierte Risiken – Zytopenien

Für das gesamte Safety-Analyse-Set wurden Ereignisse der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei 91 Patienten (90 %) berichtet. Als schwerster Grad trat hier bei 36 Patienten (36 %) ein UE vom Grad 3, bei 42 Patienten (42 %) vom Grad 4 und bei einem Patienten (1 %) vom Grad 5 auf.

Tabelle 4-101: Ergebnisse zu Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie) vom Grad 3 oder höher – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Kohorte 1 (N = 77)		Kohorte 2 (N = 24)		Gesamt (N = 101)	
	Alle UEs	UEs ≥ Grad 3 als schwerster Grad	Alle UEs	UEs ≥ Grad 3 als schwerster Grad	Alle UEs	UEs ≥ Grad 3 als schwerster Grad
<i>Patienten mit Thrombozytopenie</i>	50 (65)	33 (43)	12 (50)	6 (25)	62 (61)	39 (39)
Thrombozytopenie	29 (38)	20 (26)	7 (29)	4 (17)	36 (36)	24 (24)
Plättchenzahl vermindert	23 (30)	13 (17)	5 (21)	2 (8)	28 (28)	15 (15)
<i>Patienten mit Neutropenie</i>	67 (87)	63 (82)	19 (79)	16 (67)	86 (85)	79 (78)
Neutropenie	34 (44)	30 (39)	12 (50)	10 (42)	46 (46)	40 (40)
Febrile Neutropenie	26 (34)	23 (30)	8 (33)	7 (29)	34 (34)	30 (30)
Neutrophilenzahl vermindert	26 (34)	25 (32)	7 (29)	7 (29)	33 (33)	32 (32)
<i>Patienten mit Anämie</i>	55 (71)	36 (47)	13 (54)	9 (38)	68 (67)	45 (45)
Anämie	55 (71)	36 (47)	13 (54)	9 (38)	68 (67)	45 (45)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabellen 14.32.3.1, 14.32.3.2 und 14.32.3.3 [63])

Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.

„Thrombozytopenie“ wurde mit Hilfe der SMQ „hämatopoetische Thrombozytopenie“ (eng) identifiziert. „Neutropenie“ schließt die Preferred Terms „febrile Neutropenie“, „Neutropenie“ und „Neutrophilenzahl vermindert“ ein. „Anämie“ wurde mit Hilfe der SMQ „hämatopoetische Erythropenie“ (breit) identifiziert.

n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; UE = unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; SMQ = Standardized MedDRA Query

Insgesamt traten bei 62 Patienten (61 %) Thrombozytopenien auf, davon 39 % vom Grad 3 oder höher. Neutropenien zeigten sich bei 86 Patienten (85 %), wobei es sich bei 79 % davon um UEs vom Grad 3 oder höher handelte. Eine Anämie wiesen 68 Patienten (67 %) auf, bei 45 % war diese mindestens vom Grad 3 oder höher.

Anhaltende Zytopenien vom Grad 3 oder höher (Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie), d. h. diejenigen mit einer Dauer von ≥ 30 Tagen, sind nachfolgend dargestellt:

Tabelle 4-102: Ergebnisse zu Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie) vom Grad 3 oder höher – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Kohorte 1 (N = 77)		Kohorte 2 (N = 24)		Gesamt (N = 101)	
	Alle UEs	UEs \geq Grad 3 als schwerster Grad	Alle UEs	UEs \geq Grad 3 als schwerster Grad	Alle UEs	UEs \geq Grad 3 als schwerster Grad
<i>Patienten mit anhaltender Thrombozytopenie</i>	36 (47)	22 (29)	8 (33)	4 (17)	44 (44)	26 (26)
Thrombozytopenie	20 (26)	13 (17)	4 (17)	1 (4)	24 (24)	16 (16)
Plättchenzahl vermindert	16 (21)	9 (12)	4 (17)	3 (13)	20 (20)	10 (10)
<i>Patienten mit anhaltender Neutropenie</i>	32 (42)	25 (32)	8 (33)	6 (25)	40 (40)	31 (31)
Neutropenie	18 (23)	15 (19)	5 (21)	4 (17)	23 (23)	19 (19)
Neutrophilenzahl vermindert	13 (17)	9 (12)	4 (17)	3 (13)	17 (17)	12 (12)
Febrile Neutropenie	5 (6)	4 (5)	1 (4)	1 (4)	6 (6)	5 (5)
<i>Patienten mit anhaltender Anämie</i>	29 (38)	14 (18)	6 (25)	2 (8)	35 (35)	16 (16)
Anämie	29 (38)	14 (18)	6 (25)	2 (8)	35 (35)	16 (16)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabellen 14.31.1.1, 14.31.1.2 und 14.31.1.3 [63])

Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.

„Thrombozytopenie“ wurde mit Hilfe der SMQ „hämatopoetische Thrombozytopenie“ (eng) identifiziert. „Neutropenie“ schließt die Preferred Terms „febrile Neutropenie“, „Neutropenie“ und „Neutrophilenzahl vermindert“ ein. „Anämie“ wurde mit Hilfe der SMQ „hämatopoetische Erythropenie“ (breit) identifiziert.

n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; UE = unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; SMQ = Standardized MedDRA Query

Im gesamten Safety-Analyse-Set trat eine anhaltende Thrombozytopenie vom Grad 3 oder höher bei 26 Patienten (26 %) und eine anhaltende Neutropenie vom Grad 3 oder höher bei 31 Patienten (31 %) auf. Anhaltende Anämien vom Grad 3 oder höher zeigten sich bei 16 Patienten (16 %).

Identifizierte Risiken – Infektionen

Auf Ebene der SOC's wurde für das gesamte Safety-Analyse-Set innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ für 40 Patienten (40 %) von UEs jeglichen Grades berichtet.

Tabelle 4-103: Ergebnisse zu bakteriellen Infektionen des gesamten Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit bakteriellen Infektionen	14 (14)	1 (1)	5 (5)	8 (8)	0 (0)	0 (0)
<i>Clostridium-difficile</i> -Infektion	5 (5)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Pseudomembranöse Kolitis	4 (4)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
Cellulitis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bakteriämie (<i>Escherichia</i>)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Klebsiellen-Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Klebsiellen-Pneumonie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Staphylokokken-Pneumonie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Salmonellose	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.8.1.3.1.3 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Insgesamt traten im gesamten Safety-Analyse-Set bei 14 Patienten (14 %) bakterielle Infektionen auf. Bei den meisten dieser Infektionen (8 Patienten; 8 %) handelte es sich um Infektionen vom Grad 3. Die häufigste bakterielle Infektion jeglichen Grades war eine Infektion mit *Clostridium difficile* (5 %), gefolgt von pseudomembranöser Kolitis (4 %). Alle anderen bakteriellen Infektionen traten nur bei einem Patienten (1 %) auf.

Tabelle 4-104: Ergebnisse zu bakteriellen Infektionen für Kohorte 1 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit bakteriellen Infektionen	13 (17)	1 (1)	5 (6)	7 (9)	0 (0)	0 (0)
<i>Clostridium-difficile</i> -Infektion	5 (6)	0 (0)	3 (4)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Pseudomembranöse Kolitis	3 (4)	1 (1)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Cellulitis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bakteriämie (<i>Escherichia</i>)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Klebsiellen-Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Klebsiellen-Pneumonie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Staphylokokken-Pneumonie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Salmonellose	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.8.1.3.1.1 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-105: Ergebnisse zu bakteriellen Infektionen für Kohorte 2 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit bakteriellen Infektionen	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Pseudomembranöse Kolitis	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.8.1.3.1.2 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-106: Ergebnisse zu viralen Infektionen des gesamten Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit viralen Infektionen	17 (17)	5 (5)	7 (7)	5 (5)	0 (0)	0 (0)
Herpes zoster	5 (5)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Influenza	2 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Lippenherpes	2 (2)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
CMV-Enteritis	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
CMV-Infektion	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
CMV-Virämie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hepatitis B	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herpes simplex	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herpes zoster oticus	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Humanes Herpes-6-Virus-Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Parainfluenza-Virus-Infektion	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parvovirus-Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Virale Infektion der Atemwege	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rhinovirus-Infektion	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.8.2.3.1.3 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; CMV = Cytomegalie-Virus; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Insgesamt traten im gesamten Safety-Analyse-Set bei 17 Patienten (17 %) virale Infektionen auf, von denen die meisten vom Grad 2 waren (7 Patienten; 7 %). Die häufigste virale Infektion jeglichen Grades war Herpes zoster (5 %), gefolgt von Influenza und Lippenherpes (jeweils 2 %). Alle anderen viralen Infektionen traten nur bei einem Patienten (1 %) auf.

Tabelle 4-107: Ergebnisse zu viralen Infektionen in Kohorte 1 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit viralen Infektionen	15 (19)	4 (5)	6 (8)	5 (6)	0 (0)	0 (0)
Herpes zoster	3 (4)	0 (0)	2 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Influenza	2 (3)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Lippenherpes	2 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
CMV-Enteritis	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
CMV-Infektion	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
CMV-Virämie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hepatitis B	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herpes simplex	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herpes zoster oticus	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Humanes Herpes-6-Virus-Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Parainfluenza-Virus-Infektion	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parvovirus-Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Virale Infektion der Atemwege	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rhinovirus-Infektion	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.8.2.3.1.1 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; CMV = Cytomegalie-Virus; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-108: Ergebnisse zu viralen Infektionen in Kohorte 2 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit viralen Infektionen	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herpes zoster	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.8.2.3.1.2 [63])

Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.

n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; CMV = Cytomegalie-Virus; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-109: Ergebnisse zu opportunistischen Infektionen des gesamten Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit opportunistischen Infektionen	5 (5)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Candida</i> -Infektion	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bronchopulmonale Aspergillose	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pilzinfektion der Haut	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Orale Candidiasis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pilzinfektion der Zunge	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vulvovaginale Candidiasis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.8.3.3.1.3 [63])

Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.

n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Opportunistische Infektionen zeigten sich im gesamten Safety-Analyse-Set bei 5 Patienten (5 %). Die meisten Ereignisse waren vom Grad 2 und bei allen handelte es sich um Pilzinfektionen. Die häufigste opportunistische Infektion jeglichen Grades war eine *Candida*-Infektion (2 %). Alle weiteren opportunistischen Infektionen traten nur bei einem Patienten (1 %) auf.

Tabelle 4-110: Ergebnisse zu opportunistischen Infektionen in Kohorte 1 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit opportunistischen Infektionen	3 (4)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bronchopulmonale Aspergillose	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Candida</i> -Infektion	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Orale Candidiasis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vulvovaginale Candidiasis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.8.3.3.1.1 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-111: Ergebnisse zu opportunistischen Infektionen in Kohorte 2 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit opportunistischen Infektionen	2 (8)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Candida</i> -Infektion	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pilzinfektion der Haut	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pilzinfektion der Zunge	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.8.3.3.1.2 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events						

Tabelle 4-112: Ergebnisse zu „anderen“ Infektionen des gesamten Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit „anderen“ Infektionen	30 (30)	0 (0)	11 (11)	17 (17)	2 (2)	0 (0)
Pneumonie	8 (8)	0 (0)	1 (1)	7 (7)	0 (0)	0 (0)
Lungeninfektion	7 (7)	0 (0)	1 (1)	6 (6)	0 (0)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	7 (7)	0 (0)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harnwegsinfektion	7 (7)	0 (0)	3 (3)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
Sinusitis	5 (5)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rhinitis	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bakteriämie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Bronchitis	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Konjunktivitis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gerätebezogene Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Gerätebezogene Sepsis	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Infektion an der Infusionsstelle	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lokalisierte Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Nasopharyngitis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Osteomyelitis	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Sepsis	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Wundinfektion	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.8.4.3.1.3 [63])

Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.

n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

„Andere“ Infektionen wurden im gesamten Safety-Analyse-Set bei 30 Patienten (30 %) beobachtet, von denen die meisten vom Grad 3 waren (17 Patienten; 17 %). Die häufigste „andere“ Infektion jeglichen Grades war Pneumonie (8 %), gefolgt von Lungeninfektion (7 %), Infektion der oberen Atemwege (7 %), Harnwegsinfektion (7 %), Sinusitis (5 %) und Rhinitis (2 %). Alle weiteren „anderen“ Infektionen traten bei einem Patienten (1 %) auf.

Tabelle 4-113: Ergebnisse zu „anderen“ Infektionen in Kohorte 1 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit „anderen“ Infektionen	22 (29)	0 (0)	8 (10)	14 (18)	0 (0)	0 (0)
Lungeninfektion	6 (8)	0 (0)	1 (1)	5 (6)	0 (0)	0 (0)
Pneumonie	6 (8)	0 (0)	1 (1)	5 (6)	0 (0)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	5 (6)	0 (0)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harnwegsinfektion	5 (6)	0 (0)	2 (3)	3 (4)	0 (0)	0 (0)
Sinusitis	3 (4)	1 (1)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rhinitis	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bakteriämie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Bronchitis	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gerätebezogene Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Infektion an der Infusionsstelle	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lokalisierte Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Osteomyelitis	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Wundinfektion	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.8.4.3.1.1 [63])

Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.

n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-114: Ergebnisse zu „anderen“ Infektionen in Kohorte 2 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit „anderen“ Infektionen	8 (33)	0 (0)	3 (13)	3 (13)	2 (8)	0 (0)
Pneumonie	2 (8)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Sinusitis	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	2 (8)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harnwegsinfektion	2 (8)	0 (0)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Konjunktivitis	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gerätebezogene Sepsis	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Lungeninfektion	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Nasopharyngitis	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sepsis	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.8.4.3.1.2 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Potenzielle Risiken – Autoimmunreaktionen/-erkrankungen

Es wurden keine Autoimmunreaktionen/-erkrankungen beobachtet.

Potenzielle Risiken – Sekundäre Malignitäten

Für Patienten mit NHL besteht das Risiko der Entwicklung von sekundären Malignitäten [74; 75]. Zwei der mit Axi-Cel behandelten Patienten entwickelten im Verlauf der Studie ein myelodysplastisches Syndrom (einer in Phase 1, einer in Phase 2).

Potenzielle Risiken – Immunogenität

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

Tabelle 4-115: Ergebnisse für die Untersuchung auf Antikörper gegen FMC63 – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 77)	Kohorte 2 (N = 24)	Gesamt (N = 101)
<i>Patienten mit Ergebnis in der Studie¹</i>	76	22	98
Antikörper-positiv zu jeder Zeit, n (%)	3 (4)	0 (0)	3 (3)
<i>Patienten mit Ergebnis zu Studienbeginn</i>	75	21	96
Antikörper-positiv zu Studienbeginn, n (%)	3 (4)	0 (0)	3 (3)
<i>Patienten mit Ergebnis nach Studienbeginn</i>	75	22	97
Antikörper-positiv nach Studienbeginn mit negativem Test oder ohne Testergebnis zu Studienbeginn, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vorübergehend ² , n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.17.1.2 [63])			
¹ Patienten werden als „in der Studie eingeschlossen“ eingestuft, wenn bei ihnen eine Leukapherese durchgeführt wurde.			
² „Vorübergehend“ ist definiert als zwischenzeitlich positives Ergebnis nach Studienbeginn mit einem negativen Test oder ohne Testergebnis zu Studienbeginn, aber negativem Test zum letzten Zeitpunkt der Testung des Patienten in der Studie.			
N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal			

Von den 98 zu Studienbeginn oder im Verlauf der Studie getesteten Patienten zeigten 95 ein negatives Ergebnis im Hinblick auf anti-FMC63 Antikörper zu Studienbeginn. Alle 95 Patienten mit negativem Testergebnis waren auch zu Woche 4 und Monat 3 noch negativ bezüglich anti-FMC63 Antikörpern. Drei Patienten (3 %) zeigten ein positives Ergebnis zu Studienbeginn. Keiner dieser 3 Patienten zeigte nach der Gabe von Axi-Cel UEs in Bezug auf Anaphylaxie, infusionsbezogene Reaktionen oder Autoimmunerkrankungen.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für die Untersuchung auf Antikörper gegen bovines Serumalbumin – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 77)	Kohorte 2 (N = 24)	Gesamt (N = 101)
<i>Patienten mit Ergebnis in der Studie¹</i>	75	22	97
Antikörper-positiv zu jeder Zeit, n (%)	46 (60)	13 (54)	59 (58)
<i>Patienten mit Ergebnis zu Studienbeginn</i>	74	20	94
Antikörper-positiv zu Studienbeginn, n (%)	32 (42)	7 (29)	39 (39)
<i>Patienten mit Ergebnis nach Studienbeginn</i>	74	22	96
Antikörper-positiv nach Studienbeginn mit negativem Test oder ohne Testergebnis zu Studienbeginn, n (%)	14 (18)	6 (25)	20 (20)
Vorübergehend ² , n (%)	1 (1)	1 (4)	2 (2)
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.17.2.2 [63])			
¹ Patienten werden als „in der Studie eingeschlossen“ eingestuft, wenn bei ihnen eine Leukapherese durchgeführt wurde.			
² „Vorübergehend“ ist definiert als zwischenzeitlich positives Ergebnis nach Studienbeginn mit einem negativen Test oder ohne Testergebnis zu Studienbeginn, aber negativem Test zum letzten Zeitpunkt der Testung des Patienten in der Studie.			
N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal			

Antikörper gegen bovines Serumalbumin wurden bei 59 Patienten (58 %) gefunden. Davon waren 39 Patienten (39 %) bereits zu Studienbeginn positiv und zeigten nach der Infusion von Axi-Cel fluktuierende Spiegel von Antikörpern, ohne dass allergische Immunreaktionen auftraten. Nach Studienbeginn zeigten 20 Patienten (20 %), die zu Studienbeginn ein negatives oder kein Testergebnis aufwiesen, ein positives Testergebnis, ebenfalls ohne dass allergische Immunreaktionen auftraten. In der Literatur wird darüber berichtet, dass Antikörper gegen bovines Serumalbumin bei bis zu 60 % der Allgemeinbevölkerung vorliegen [76; 77].

Potenzielle Risiken – Tumorlysesyndrom

Es wurden zwei Fälle von Tumorlysesyndrom berichtet, welche beide als nicht im Zusammenhang mit Axi-Cel stehend bewertet wurden.

Weitere UEs von besonderem Interesse – Hirnödemen

Es wurden keine Hirnödeme berichtet.

Weitere UEs von besonderem Interesse – Herzerkrankungen

Tabelle 4-117: Ergebnisse zu kardialen Arrhythmien des gesamten Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit kardialen Arrhythmien	70 (69)	48 (48)	12 (12)	5 (5)	5 (5)	0 (0)
Tachykardie	40 (40)	36 (36)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Sinustachykardie	22 (22)	17 (17)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kammerflimmern	9 (9)	1 (1)	4 (4)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
Sinusbradykardie	7 (7)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kammerflattern	6 (6)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Ventrikuläre Arrhythmie	5 (5)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herzstillstand	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	0 (0)
Ventrikuläre Tachykardie	3 (3)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrhythmien	2 (2)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Supraventrikuläre Tachykardie	2 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Atrioventrikulärer Block	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rechtsschenkelblock	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Extrasystolen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Supraventrikuläre Extrasystolen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.7.7.3.1.3 [63])

Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.

n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-118: Ergebnisse zu kardialen Arrhythmien in Kohorte 1 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit kardialen Arrhythmien	55 (71)	38 (49)	10 (13)	4 (5)	3 (4)	0 (0)
Tachykardie	31 (40)	29 (38)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Sinustachykardie	20 (26)	16 (21)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kammerflimmern	7 (9)	1 (1)	4 (5)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Kammerflattern	6 (8)	4 (5)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Sinusbradykardie	5 (6)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ventrikuläre Arrhythmie	3 (4)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ventrikuläre Tachykardie	3 (4)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrhythmien	2 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Herzstillstand	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)
Supraventrikuläre Tachykardie	2 (3)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Atrioventrikulärer Block	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rechtsschenkelblock	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Supraventrikuläre Extrasystolen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.7.7.3.1.1 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-119: Ergebnisse zu kardialen Arrhythmien in Kohorte 2 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit kardialen Arrhythmien	15 (63)	10 (42)	2 (8)	1 (4)	2 (8)	0 (0)
Tachykardie	9 (38)	7 (29)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Kammerflimmern	2 (8)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Herzstillstand	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
Sinusbradykardie	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sinustachykardie	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ventrikuläre Arrhythmie	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Extrasystolen	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.7.7.3.1.2 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-120: Ergebnisse zu Herzinsuffizienz des gesamten Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit Herzinsuffizienz	9 (9)	0 (0)	4 (4)	5 (5)	0 (0)	0 (0)
Lungenödem	6 (6)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Auswurfraction vermindert	4 (4)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Akute linksventrikuläre Herzinsuffizienz	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.7.6.3.1.3 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-121: Ergebnisse zu Herzinsuffizienz für Kohorte 1 des Safety-Analyse-Sets – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Ereignisse, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit Herzinsuffizienz	9 (12)	0 (0)	4 (5)	5 (6)	0 (0)	0 (0)
Lungenödem	6 (8)	0 (0)	4 (5)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Auswurfraction vermindert	4 (5)	0 (0)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Akute linksventrikuläre Herzinsuffizienz	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.7.6.3.1.1 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

In Kohorte 2 des Safety-Analyse-Sets traten keine UEs auf, die einer Herzinsuffizienz zuzuordnen gewesen wären.

Eine ausführliche Auflistung der unerwünschten Ereignisse befindet sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.3.7 Schwerwiegende 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 4-122: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-1	<p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist ein unerwünschtes Ereignis (UE), das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich • lebensbedrohlich (setzt dem Patienten einem unmittelbaren Todesrisiko aus) • erfordert stationären Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts • resultiert in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit • angeborene Anomalie/Geburtsfehler • aus anderen medizinischen Gründen wichtiges schwerwiegendes Ereignis <p>Die Progression der Malignität während der Studie wird nicht als SUE berichtet. UEs, die mit der Krankheitsprogression in Verbindung gebracht werden, werden möglicherweise als SUE berichtet. Wenn die Progression der Malignität innerhalb von 3 Monaten nach dem letzten Tag der konditionierenden Chemotherapie oder der Infusion von Axi-Cel tödlich endet, wird das Ereignis als SUE mit NCI-CTCAE Grad 5 erfasst.</p> <p>Die SUEs werden vom Zeitpunkt des Screenings bis 90 Tage/3 Monate nach der Infusion von Axi-Cel erhoben. Nach Monat 3 werden bis Monat 24 nach Behandlung mit Axi-Cel oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt, nur spezifische SUEs berichtet. Diese umfassen neurologische und hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen sowie sekundäre Malignitäten. Für Patienten, welche in die Studie eingeschlossen, aber nicht mit Axi-Cel behandelt wurden, endet die Beobachtungsperiode für SUEs 30 Tage nach der letzten studienspezifischen Prozedur (z. B. Leukapherese, konditionierende Chemotherapie).</p> <p>Die UEs werden gemäß MedDRA Version 19.0 kodiert. Der Schweregrad der UEs wird nach NCI-CTCAE Version 4.03 erhoben. Ereignisse im Zusammenhang mit dem Cytokine-Release Syndrome (CRS) werden sowohl als Syndrom mit Hilfe einer für CRS spezifischen Bewertungsskala [40] sowie mittels NCI-CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Individuelle Symptome im Zusammenhang mit CRS werden auch in herkömmlicher Weise als UEs berichtet.</p> <p>Alle UEs werden anhand der MedDRA Systemorganklassen sowie der Preferred Terms und dem höchsten Schweregrad erfasst. Mit Hilfe einer manuellen Sichtung wurden die Anteile der Grad ≥ 3 UEs, der CRS-Ereignisse sowie der neurologischen Ereignisse mit einem Auftrittdatum > 14 Tage und < 30 Tage nach Infusion von Axi-Cel und solcher Ereignisse > 30 Tage nach Infusion von Axi-Cel erfasst.</p>
SCHOLAR-1	Der Endpunkt wurde in SCHOLAR-1 nicht erhoben.
<p>(S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Da es sich bei der pivotalen Studie ZUMA-1 um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ als möglicherweise hoch verzerrt.

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.

Todesfälle

Patienten, die nicht mit Axi-Cel behandelt wurden

Von den 10 Patienten, bei denen eine Leukapherese durchgeführt wurde, die aber nicht mit Axi-Cel behandelt wurden, verstarben 8 Patienten. Sechs der Todesfälle sind auf eine progrediente Erkrankung zurückzuführen, 1 Patient verstarb an einem myelodysplastischem Syndrom, welches 1 Jahr nach Beginn einer anderen Therapie (nicht innerhalb von ZUMA-1) auftrat, und 1 Patient verstarb an einem Tumorklysesyndrom, welches auf die konditionierende Chemotherapie zurückgeführt wurde.

Patienten, die mit Axi-Cel behandelt wurden

Tabelle 4-123: Übersicht über die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 77) n (%)	Kohorte 2 (N = 24) n (%)	Gesamt (N = 101) n (%)
SUEs	41 (53)	13 (54)	54 (53)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	33 (43)	12 (50)	45 (45)
SUEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie	11 (14)	0 (0)	11 (11)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	9 (12)	0 (0)	9 (9)
SUEs im Zusammenhang mit Axi-Cel	27 (35)	9 (38)	36 (36)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	24 (31)	8 (33)	32 (32)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	19 (25)	7 (29)	26 (26)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	17 (22)	6 (25)	23 (23)
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.4.2 [63]) Hinweis: Die Einstufung nach Schweregrad wird basierend auf dem Syndrom durchgeführt.			

Parameter	Kohorte 1 (N = 77) n (%)	Kohorte 2 (N = 24) n (%)	Gesamt (N = 101) n (%)
N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

Etwa die Hälfte aller Patienten (gesamtes Safety-Analyse-Set: 53 %) erlebte ein oder mehr SUEs. Insgesamt zeigten 33 Patienten (43 %) in Kohorte 1, 12 Patienten (50 %) in Kohorte 2 und 45 Patienten (45 %) im gesamten Safety-Analyse-Set SUEs vom Grad 3 oder höher. Im Zusammenhang mit Axi-Cel stehende SUEs vom Grad 3 oder höher wurden bei 24 Patienten (31 %) in Kohorte 1, bei 8 Patienten (33 %) in Kohorte 2 und bei 32 Patienten (32 %) im gesamten Safety-Analyse-Set beobachtet.

Tabelle 4-124: Übersicht über die Todesfälle der mit Axi-Cel behandelten Patienten – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 77) n (%)	Kohorte 2 (N = 24) n (%)	Gesamt (N = 101) n (%)
Verstorbene Patienten	38 (49)	6 (25)	44 (44)
<i>Primäre Todesursache</i>			
UE	1 (1)	2 (8)	3 (3)
Progrediente Erkrankung	35 (45)	2 (8)	37 (37)
Andere*	2 (3)	2 (8)	4 (4)
Todesfälle ≤ 30 Tage nach der Infusion von Axi-Cel	1 (1)	1 (4)	2 (2)
Todesfälle > 30 Tage bis 3 Monate (92 Tage) nach der Infusion von Axi-Cel	2 (3)	1 (4)	3 (3)
Todesfälle > 3 Monate (92 Tage) nach der Infusion von Axi-Cel	35 (45)	4 (17)	39 (39)
Hinweis: Todesfälle aufgrund von progredienter Erkrankung, die aber als ein Lymphom Grad 5 kodiert wurden, wurden als eine progrediente Erkrankung gezählt			
* Die Patienten, die unter „Andere“ kodiert sind, starben nach einer Krankheitsprogression und anschließender Antikrebs-Therapie.			
N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis			

Von den insgesamt 101 mit Axi-Cel behandelten Patienten verstarben insgesamt 44 Patienten. Zwei Todesfälle traten innerhalb von 30 Tagen nach der Infusion von Axi-Cel auf, 39 Patienten verstarben erst mehr als 30 Tage nach der Infusion.

4.3.2.3.3.8 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.**

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

Es werden keine Subgruppenanalysen für den historischen Vergleich zwischen ZUMA-1 und der SLR durchgeführt, da die Publikationen entweder keine Subgruppen berichten oder die Berichterstattung eine sehr hohe Heterogenität aufweist.

ZUMA-1

In der folgenden Tabelle 4-125 werden die für die Wirksamkeitsendpunkte ORR, DOR und PFS sowie für die Sicherheitsendpunkte im Rahmen der Studie ZUMA-1 betrachteten Subgruppen dargestellt.

Tabelle 4-125: Subgruppen für die Endpunkte der Studie ZUMA-1

Subgruppen	Endpunkte*			
	ORR	DOR	PFS	Sicherheitsendpunkte
ECOG-PS <ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 	X	X	X	X
Alter zu Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre 	X	X	X	X
Lymphomentität <ul style="list-style-type: none"> • DLBCL • PMBCL • TFL 	X	X	X	-

Subgruppen	Endpunkte*			
	ORR	DOR	PFS	Sicherheits- endpunkte
Therapierefraktärität <ul style="list-style-type: none"> • Primär refraktär • Refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien • Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT 	X	X	X	-
Primär refraktär <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	X	X	X	-
Refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	X	X	X	-
Erkrankungsstadium <ul style="list-style-type: none"> • I – II • III – IV 	X	X	X	-
Anzahl der vorhergehenden Chemotherapie-Regime <ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 – 3 • ≥ 4 	X	X	X	-
Vorgeschichte einer Beteiligung des Knochenmarks <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein 	X	X	X	-
Tumorlast, gemessen anhand der SPD von ausgewählten Knoten oder Läsionen zu Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> • ≤ Median • > Median 	X	X	X	-
Geschlecht <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich 	X	X	X	X
Rasse <ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Asiatisch • Andere 	X	X	X	-
CD19 Tumorstatus <ul style="list-style-type: none"> • Positiv • Negativ 	X	X	X	-

Subgruppen	Endpunkte*			
	ORR	DOR	PFS	Sicherheitsendpunkte
<p>* Eine Subgruppenanalyse für den Endpunkt OS war im statistischen Analyseplan nicht präspezifiziert.</p> <p>ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); DOR = Duration of Response (Dauer des Ansprechens); PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); PMBCL = Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom); TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation); SPD = Sum of Products of Diameters (Summe der Produkte der Durchmesser); CD = Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppe)</p>				

SCHOLAR-1

In Tabelle 4-126 werden die für die Endpunkte OS und ORR im Rahmen der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 betrachteten Subgruppen dargestellt.

Tabelle 4-126: Subgruppen aus SCHOLAR-1

Subgruppen	
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich
ECOG-PS	<ul style="list-style-type: none"> • 0 – 1 • 2 – 4
IPI	<ul style="list-style-type: none"> • 0 – 1 • 2 • ≥ 3
Erkrankungsstadium	<ul style="list-style-type: none"> • I – II • III – IV
Lymphomentität	<ul style="list-style-type: none"> • DLBCL (einschließlich TFL) • PMBCL
Region	<ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika • Europa
Art der Datenquelle	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Studie • Retrospektive Datenbank
Jahr der Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 2005 • > 2005
Einstufung als therapierefraktär	<ul style="list-style-type: none"> • Refraktär auf ≥ 2 Therapielinien • Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT
Letzte Einstufung als therapierefraktär	<ul style="list-style-type: none"> • Refraktär auf ≥ 2 Therapielinien • Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT

Subgruppen	
Jemals primär refraktär	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Refraktär auf jegliche zwei aufeinanderfolgenden Therapielinien	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
ASCT zu jeder Zeit nach Feststellung der Therapierefraktärität	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI = internationaler prognostischer Index; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; PMBCL = Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom); ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation)	

ZUMA-1

Objektive Ansprechrates

Die ORR und die 95 %-Konfidenzintervalle für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest Plots dargestellt. Die Konfidenzintervallunter- bzw. -obergrenze (Lower Confidence Interval, LCI bzw. Upper Confidence Interval, UCI) stellen die Grenzen des Konfidenzintervalls für die ORR unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode dar.

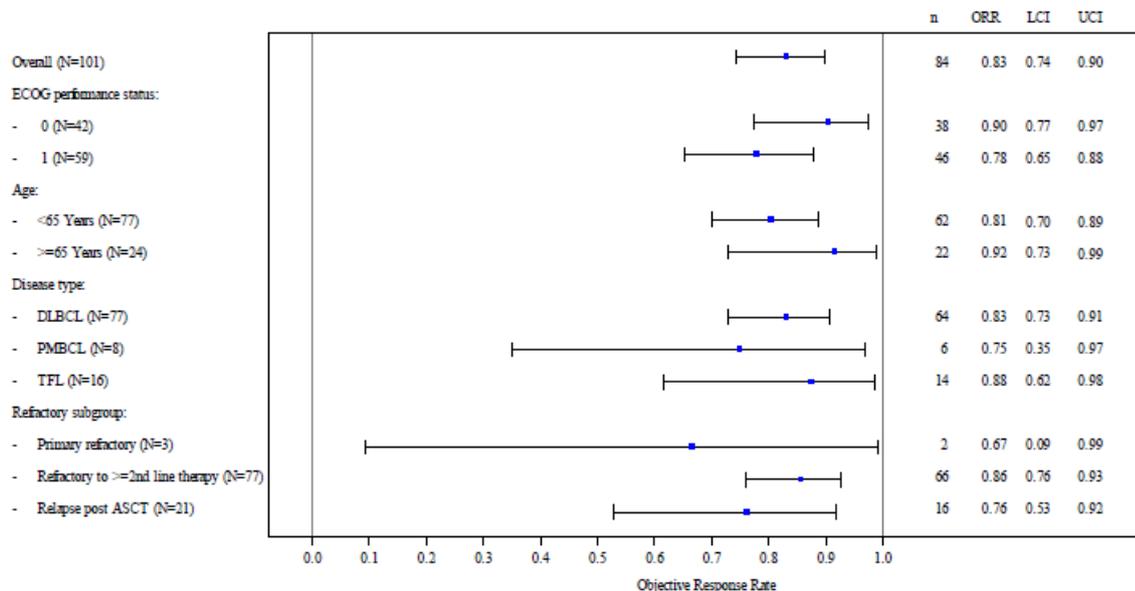


Abbildung 4-55: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „ORR“ Teil 1 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1)

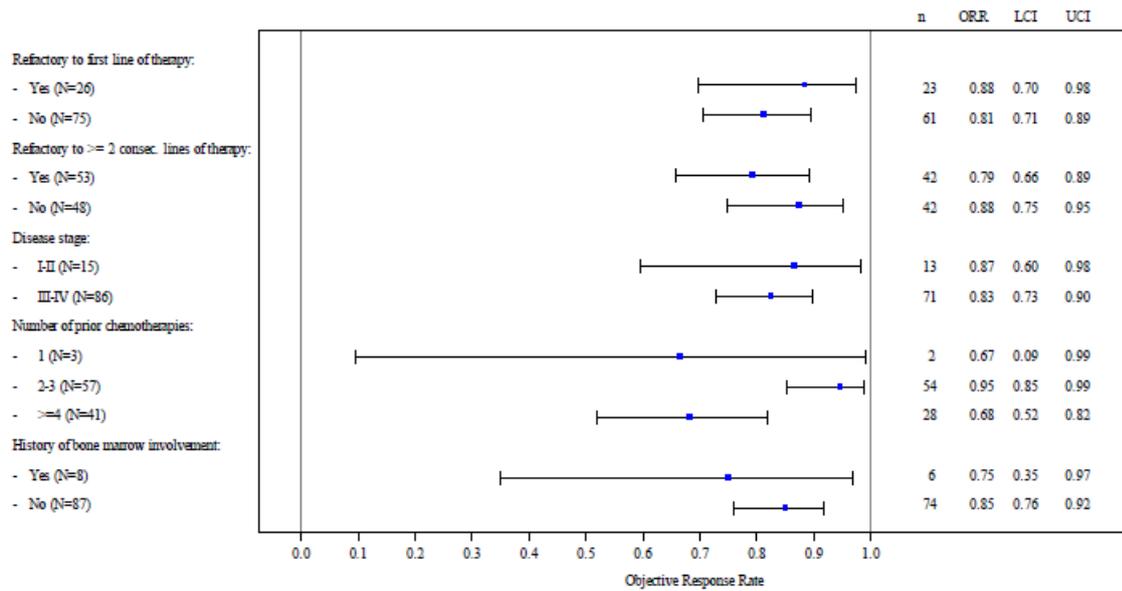


Abbildung 4-56: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „ORR“ Teil 2 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1)

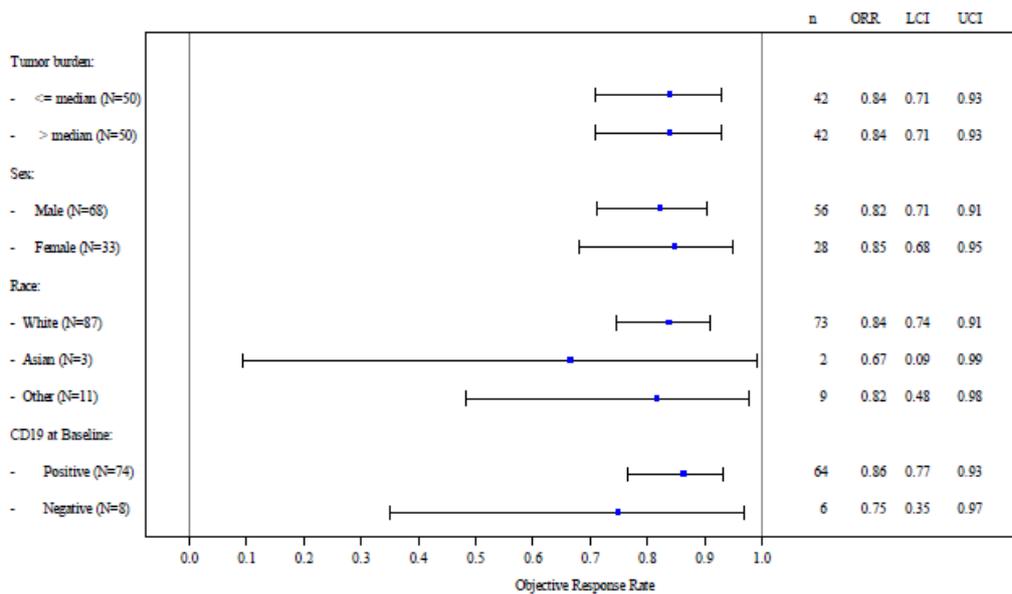


Abbildung 4-57: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „ORR“ Teil 3 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1)

Dauer des Ansprechens

Das DOR und die 95 %-Konfidenzintervalle für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest Plots dargestellt. Die Konfidenzintervallunter- bzw. -obergrenze (LCI bzw. UCI) stellen die Grenzen des Konfidenzintervalls für die DOR unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode dar.

PART A

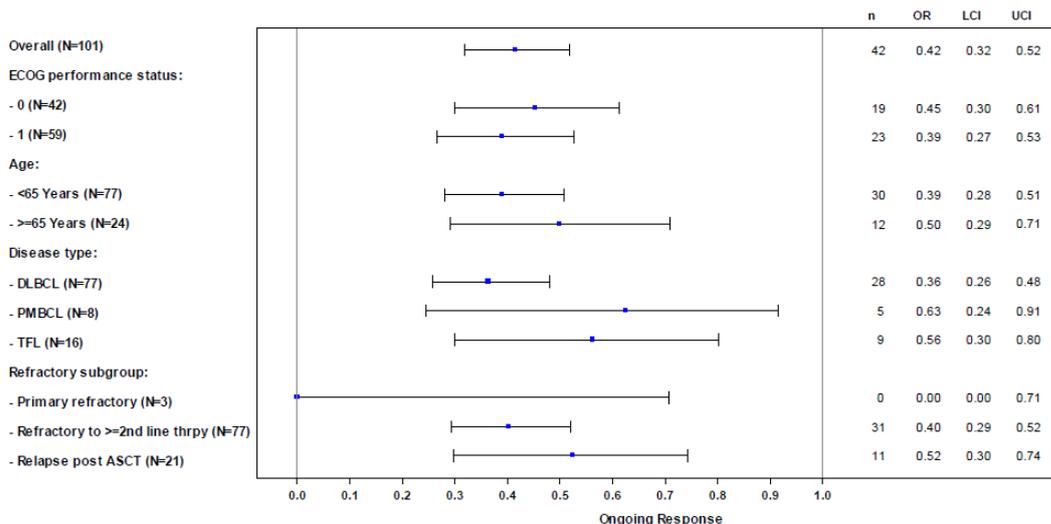


Abbildung 4-58: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „DOR“ Teil 1 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1)

PART B

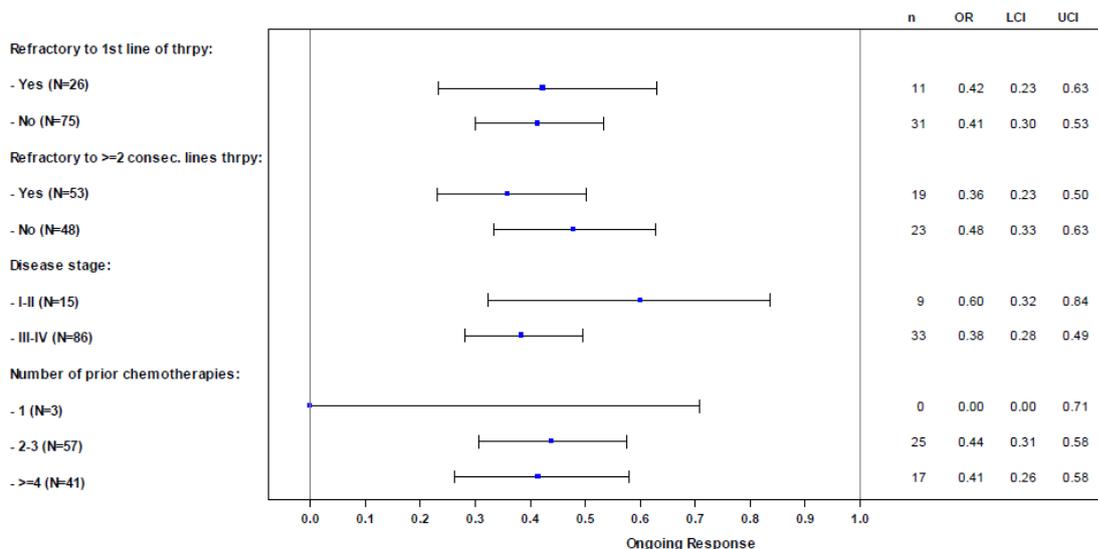


Abbildung 4-59: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „DOR“ Teil 2 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1)

PART C

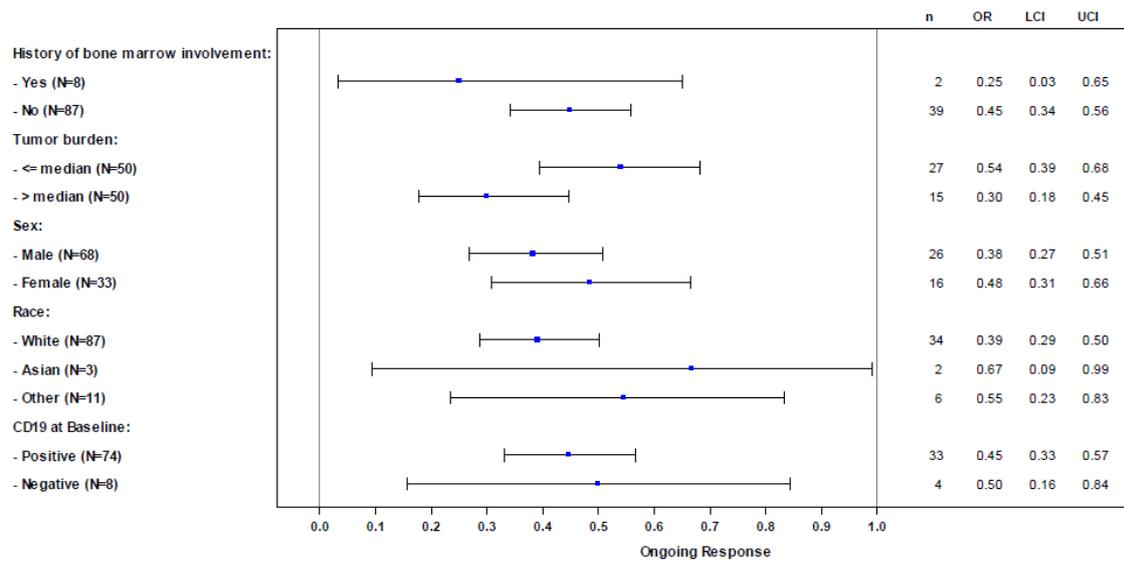
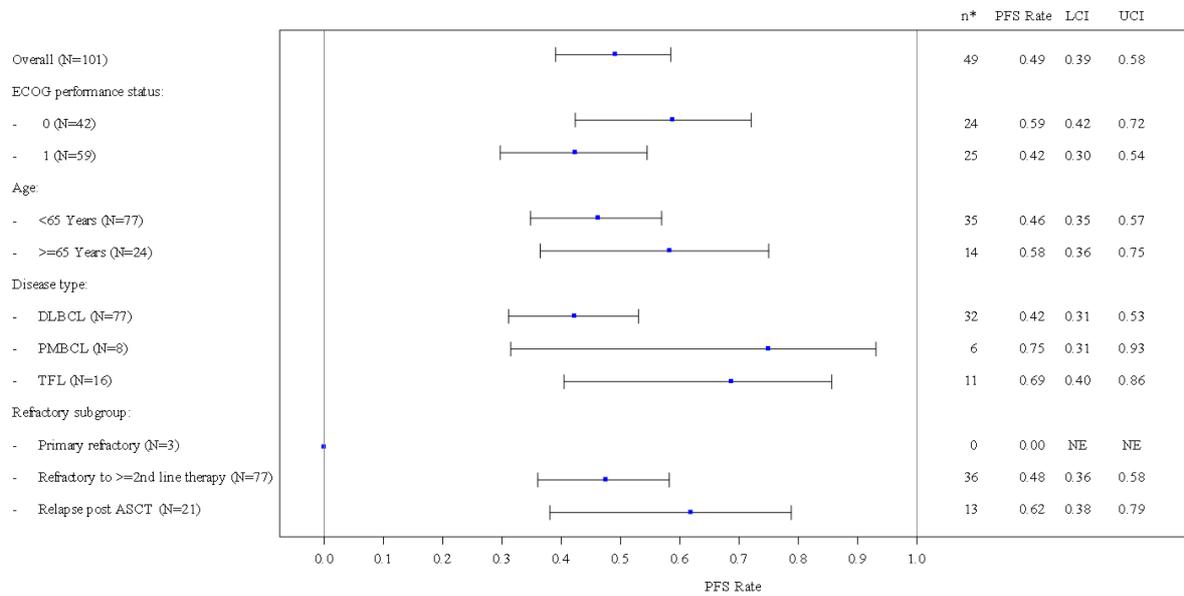


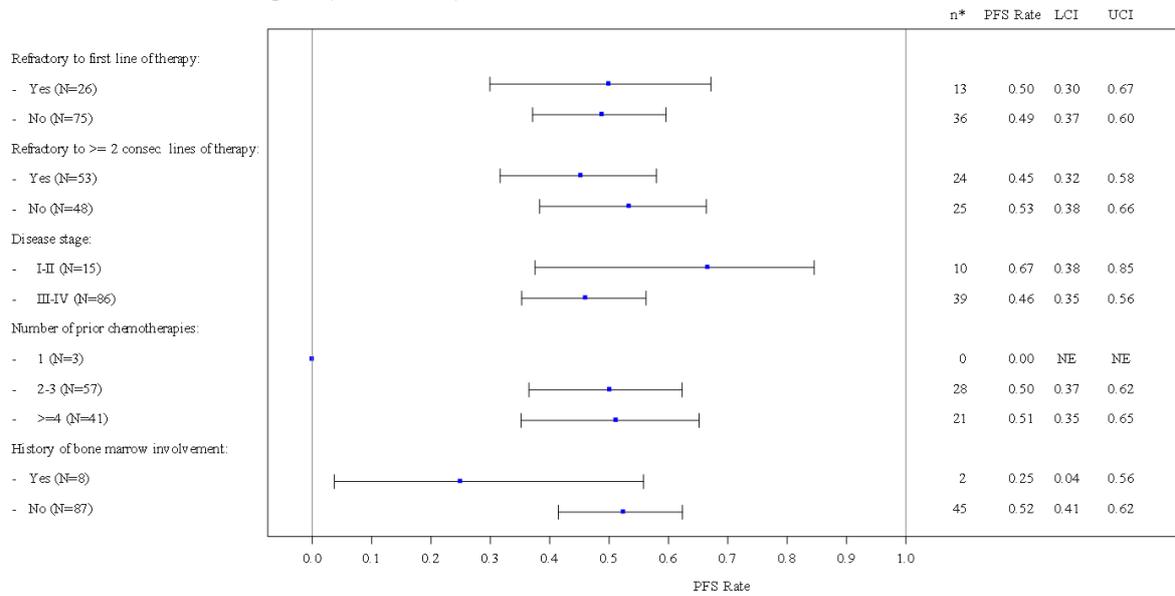
Abbildung 4-60: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „DOR“ Teil 3 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1)

Progressionsfreies Überleben zu Monat 6



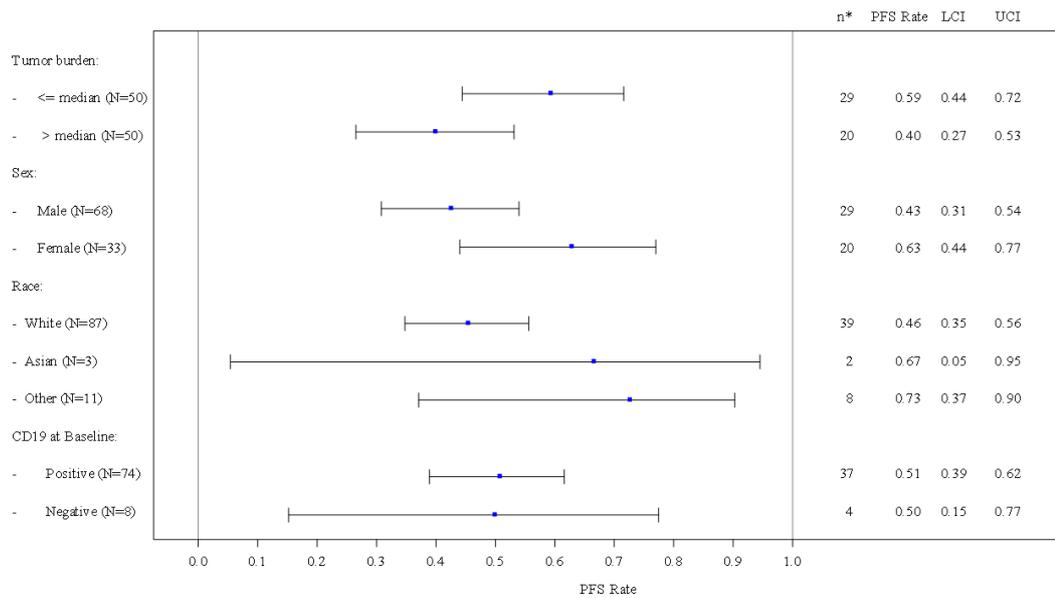
* Number of subjects at risk at Month 6.

Abbildung 4-61: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „Progressionsfreies Überleben“ Teil 1 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1)



* Number of subjects at risk at Month 6.

Abbildung 4-62: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „Progressionsfreies Überleben“ Teil 2 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1)



* Number of subjects at risk at Month 6.

Abbildung 4-63: Forest Plot für die Subgruppenanalyse „Progressionsfreies Überleben“ Teil 3 – weitere Untersuchungen (ZUMA-1)

Sicherheit – Alter

Tabelle 4-127: Subgruppenanalyse „Alter < 65 Jahre“ – weitere Untersuchungen (ZUMA-1; Safety-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 60) n (%)	Kohorte 2 (N = 17) n (%)	Gesamt (N = 77) n (%)
<i>UEs</i>	60 (100)	17 (100)	77 (100)
Schwerster Grad: Grad 5	3 (5)	2 (12)	5 (6)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	59 (98)	16 (94)	75 (97)
<i>SUEs</i>	37 (62)	9 (53)	46 (60)
Schwerster Grad: Grad 5	3 (5)	2 (12)	5 (6)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	29 (48)	8 (47)	37 (48)
<i>UEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie</i>	58 (97)	15 (88)	73 (95)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	54 (90)	12 (71)	66 (86)
<i>SUEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie</i>	9 (15)	0 (0)	9 (12)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	7 (12)	0 (0)	7 (9)

Parameter	Kohorte 1 (N = 60) n (%)	Kohorte 2 (N = 17) n (%)	Gesamt (N = 77) n (%)
<i>UEs im Zusammenhang mit Axi-Cel</i>	60 (100)	16 (94)	76 (99)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	1 (6)	1 (1)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	41 (68)	10 (59)	51 (66)
<i>SUEs im Zusammenhang mit Axi-Cel</i>	23 (38)	6 (35)	29 (38)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	1 (6)	1 (1)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	20 (33)	5 (29)	25 (32)
<i>CRS-Ereignisse</i>	56 (93)	15 (88)	71 (92)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	8 (13)	1 (6)	9 (12)
<i>Neurologische Ereignisse</i>	38 (63)	9 (53)	47 (61)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	15 (25)	5 (29)	20 (26)
<i>Schwerwiegende neurologische Ereignisse</i>	16 (27)	3 (18)	19 (25)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	14 (23)	2 (12)	16 (21)
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.4.5.2.1 [63])			
Hinweis: Die CRS-Ereignisse wurden nach Lee <i>et al.</i> , 2014 und alle anderen UEs wurden gemäß NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft.			
ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)			

Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse „Alter \geq 65 Jahre“ – weitere Untersuchungen (ZUMA-1; Safety-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 17) n (%)	Kohorte 2 (N = 7) n (%)	Gesamt (N = 24) n (%)
<i>UEs</i>	17 (100)	7 (100)	24 (100)
Schwerster Grad: Grad 5	1 (6)	0 (0)	1 (4)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	16 (94)	7 (100)	23 (96)
<i>SUEs</i>	4 (24)	4 (57)	8 (33)
Schwerster Grad: Grad 5	1 (6)	0 (0)	1 (4)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	4 (24)	4 (57)	8 (33)

Parameter	Kohorte 1 (N = 17) n (%)	Kohorte 2 (N = 7) n (%)	Gesamt (N = 24) n (%)
<i>UEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie</i>	17 (100)	7 (100)	24 (100)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	15 (88)	7 (100)	22 (92)
<i>SUEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie</i>	2 (12)	0 (0)	2 (8)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	2 (12)	0 (0)	2 (8)
<i>UEs im Zusammenhang mit Axi-Cel</i>	17 (100)	7 (100)	24 (100)
Schwerster Grad: Grad 5	1 (6)	0 (0)	1 (4)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	8 (47)	5 (71)	13 (54)
<i>SUEs im Zusammenhang mit Axi-Cel</i>	4 (24)	3 (43)	7 (29)
Schwerster Grad: Grad 5	1 (6)	0 (0)	1 (4)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	4 (24)	3 (43)	7 (29)
<i>CRS-Ereignisse</i>	17 (100)	6 (86)	23 (96)
Schwerster Grad: Grad 5	1 (6)	0 (0)	1 (4)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	3 (18)	0 (0)	3 (13)
<i>Neurologische Ereignisse</i>	12 (71)	6 (86)	18 (75)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	5 (29)	4 (57)	9 (38)
<i>Schwerwiegende neurologische Ereignisse</i>	3 (18)	4 (57)	7 (29)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	3 (18)	4 (57)	7 (29)
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.4.5.2.2 [63])			
Hinweis: Die CRS-Ereignisse wurden nach Lee <i>et al.</i> , 2014 und alle anderen UEs wurden gemäß NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft.			
ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)			

Sicherheit – ECOG-PS

Tabelle 4-129: Subgruppenanalyse „ECOG-PS = 0“ – weitere Untersuchungen (ZUMA-1; Safety-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 28) n (%)	Kohorte 2 (N = 14) n (%)	Gesamt (N = 42) n (%)
<i>UEs</i>	28 (100)	14 (100)	42 (100)
Schwerster Grad: Grad 5	1 (4)	1 (7)	2 (5)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	28 (100)	13 (93)	41 (98)
<i>SUEs</i>	16 (57)	8 (57)	24 (57)
Schwerster Grad: Grad 5	1 (4)	1 (7)	2 (5)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	12 (43)	8 (57)	20 (48)
<i>UEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie</i>	28 (100)	14 (100)	42 (100)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	27 (96)	11 (79)	38 (90)
<i>SUEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie</i>	2 (7)	0 (0)	2 (5)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	1 (4)	0 (0)	1 (2)
<i>UEs im Zusammenhang mit Axi-Cel</i>	28 (100)	14 (100)	42 (100)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	18 (64)	9 (64)	27 (64)
<i>SUEs im Zusammenhang mit Axi-Cel</i>	11 (39)	6 (43)	17 (40)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	8 (29)	6 (43)	14 (33)
<i>CRS-Ereignisse</i>	25 (89)	13 (93)	38 (90)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	1 (4)	0 (0)	1 (2)
<i>Neurologische Ereignisse</i>	17 (61)	9 (64)	26 (62)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	5 (18)	6 (43)	11 (26)
<i>Schwerwiegende neurologische Ereignisse</i>	7 (25)	5 (36)	12 (29)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	5 (18)	5 (36)	10 (24)

Parameter	Kohorte 1 (N = 28) n (%)	Kohorte 2 (N = 14) n (%)	Gesamt (N = 42) n (%)
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.4.5.1.1 [63])			
Hinweis: Die CRS-Ereignisse wurden nach Lee <i>et al.</i> , 2014 und alle anderen UEs wurden gemäß NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft.			
ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)			

Tabelle 4-130: Subgruppenanalyse „ECOG-PS = 1“ – weitere Untersuchungen (ZUMA-1; Safety-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 49) n (%)	Kohorte 2 (N = 10) n (%)	Gesamt (N = 59) n (%)
<i>UEs</i>	49 (100)	10 (100)	59 (100)
Schwerster Grad: Grad 5	3 (6)	1 (10)	4 (7)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	47 (96)	10 (100)	57 (97)
<i>SUEs</i>	25 (51)	5 (50)	30 (51)
Schwerster Grad: Grad 5	3 (6)	1 (10)	4 (7)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	21 (43)	4 (40)	25 (42)
<i>UEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie</i>	47 (96)	8 (80)	55 (93)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	42 (86)	8 (80)	50 (85)
<i>SUEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie</i>	9 (18)	0 (0)	9 (15)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	8 (16)	0 (0)	8 (14)
<i>UEs im Zusammenhang mit Axi-Cel</i>	49 (100)	9 (90)	58 (98)
Schwerster Grad: Grad 5	1 (2)	1 (10)	2 (3)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	31 (63)	6 (60)	37 (63)
<i>SUEs im Zusammenhang mit Axi-Cel</i>	16 (33)	3 (30)	19 (32)
Schwerster Grad: Grad 5	1 (2)	1 (10)	2 (3)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	16 (33)	2 (20)	18 (31)
<i>CRS-Ereignisse</i>	48 (98)	8 (80)	56 (95)
Schwerster Grad: Grad 5	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	10 (20)	1 (10)	11 (19)

Parameter	Kohorte 1 (N = 49) n (%)	Kohorte 2 (N = 10) n (%)	Gesamt (N = 59) n (%)
<i>Neurologische Ereignisse</i>	33 (67)	6 (60)	39 (66)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	15 (31)	3 (30)	18 (31)
<i>Schwerwiegende neurologische Ereignisse</i>	12 (24)	2 (20)	14 (24)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	12 (24)	1 (10)	13 (22)
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.4.5.1.2 [63]) Hinweis: Die CRS-Ereignisse wurden nach Lee <i>et al.</i> , 2014 und alle anderen UEs wurden gemäß NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)			

Sicherheit – Geschlecht

Tabelle 4-131: Subgruppenanalyse „Geschlecht (männlich)“ – weitere Untersuchungen (ZUMA-1; Safety-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 50) n (%)	Kohorte 2 (N = 18) n (%)	Gesamt (N = 68) n (%)
<i>UEs</i>	50 (100)	18 (100)	68 (100)
Schwerster Grad: Grad 5	2 (4)	2 (11)	4 (6)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	49 (98)	17 (94)	66 (97)
<i>SUEs</i>	21 (42)	10 (56)	31 (46)
Schwerster Grad: Grad 5	2 (4)	2 (11)	4 (6)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	18 (36)	9 (50)	27 (40)
<i>UEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie</i>	49 (98)	16 (89)	65 (96)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	44 (88)	13 (72)	57 (84)
<i>SUEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie</i>	2 (4)	0 (0)	2 (3)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	1 (2)	0 (0)	1 (1)

Parameter	Kohorte 1 (N = 50) n (%)	Kohorte 2 (N = 18) n (%)	Gesamt (N = 68) n (%)
<i>UEs im Zusammenhang mit Axi-Cel</i>	50 (100)	17 (94)	67 (99)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	1 (6)	1 (1)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	29 (58)	11 (61)	40 (59)
<i>SUEs im Zusammenhang mit Axi-Cel</i>	16 (32)	6 (33)	22 (32)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	1 (6)	1 (1)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	14 (28)	5 (28)	19 (28)
<i>CRS-Ereignisse</i>	48 (96)	15 (83)	63 (93)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	8 (16)	1 (6)	9 (13)
<i>Neurologische Ereignisse</i>	33 (66)	11 (61)	44 (65)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	12 (24)	6 (33)	18 (26)
<i>Schwerwiegende neurologische Ereignisse</i>	10 (20)	4 (22)	14 (21)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	10 (20)	3 (17)	13 (19)
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.4.5.6.1 [63])			
Hinweis: Die CRS-Ereignisse wurden nach Lee <i>et al.</i> , 2014 und alle anderen UEs wurden gemäß NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft.			
ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)			

Tabelle 4-132: Subgruppenanalyse „Geschlecht (weiblich)“ – weitere Untersuchungen (ZUMA-1; Safety-Analyse-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N = 27) n (%)	Kohorte 2 (N = 6) n (%)	Gesamt (N = 33) n (%)
<i>UEs</i>	27 (100)	6 (100)	33 (100)
Schwerster Grad: Grad 5	2 (7)	0 (0)	2 (6)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	26 (96)	6 (100)	32 (97)
<i>SUEs</i>	20 (74)	3 (50)	23 (70)
Schwerster Grad: Grad 5	2 (7)	0 (0)	2 (6)
Schwerster Grad: \geq Grad 3	15 (56)	3 (50)	18 (55)

Parameter	Kohorte 1 (N = 27) n (%)	Kohorte 2 (N = 6) n (%)	Gesamt (N = 33) n (%)
<i>UEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie</i>	26 (96)	6 (100)	32 (97)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	25 (93)	6 (100)	31 (94)
<i>SUEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie</i>	9 (33)	0 (0)	9 (27)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	8 (30)	0 (0)	8 (24)
<i>UEs im Zusammenhang mit Axi-Cel</i>	27 (100)	6 (100)	33 (100)
Schwerster Grad: Grad 5	1 (4)	0 (0)	1 (3)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	20 (74)	4 (67)	24 (73)
<i>SUEs im Zusammenhang mit Axi-Cel</i>	11 (41)	3 (50)	14 (42)
Schwerster Grad: Grad 5	1 (4)	0 (0)	1 (3)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	10 (37)	3 (50)	13 (39)
<i>CRS-Ereignisse</i>	25 (93)	6 (100)	31 (94)
Schwerster Grad: Grad 5	1 (4)	0 (0)	1 (3)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	3 (11)	0 (0)	3 (9)
<i>Neurologische Ereignisse</i>	17 (63)	4 (67)	21 (64)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	8 (30)	3 (50)	11 (33)
<i>Schwerwiegende neurologische Ereignisse</i>	9 (33)	3 (50)	12 (36)
Schwerster Grad: Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerster Grad: ≥ Grad 3	7 (26)	3 (50)	10 (30)
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.4.5.6.2 [63]) Hinweis: Die CRS-Ereignisse wurden nach Lee <i>et al.</i> , 2014 und alle anderen UEs wurden gemäß NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)			

SCHOLAR-1

Im Fall der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1 erlaubt das Fehlen einer Kontrollgruppe keine Identifikation von möglichen Effektmodifikatoren. Die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen haben daher lediglich informativen Charakter.

Gesamtüberleben

Tabelle 4-133: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
<i>Geschlecht</i>					
<i>Männlich</i>					
n	82	51	32	105	270
Noch am Leben (zensiert), n (%)	17 (20,7)	8 (15,7)	3 (9,4)	14 (13,3)	42 (15,6)
Verstorben, n (%)	65 (79,3)	43 (84,3)	29 (90,6)	91 (86,7)	228 (84,4)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,61 [0,50; 0,71]	0,49 [0,35; 0,62]	0,38 [0,21; 0,54]	0,52 [0,42; 0,61]	0,52 [0,46; 0,58]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,33 [0,23; 0,43]	0,33 [0,21; 0,46]	0,19 [0,08; 0,34]	0,27 [0,19; 0,36]	0,29 [0,24; 0,35]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,24 [0,15; 0,34]	0,17 [0,08; 0,28]	0,09 [0,02; 0,22]	0,19 [0,12; 0,27]	0,19 [0,15; 0,24]
Median [95 %-KI] (Monate)	8,4 [5,9; 10,2]	5,7 [2,8; 9,7]	5,0 [3,1; 6,7]	6,2 [5,1; 8,0]	6,3 [5,6; 7,8]
<i>Weiblich</i>					
n	40	33	21	60	154
Noch am Leben (zensiert), n (%)	10 (25,0)	4 (12,1)	1 (4,8)	5 (8,3)	20 (13,0)
Verstorben, n (%)	30 (75,0)	29 (87,9)	20 (95,2)	55 (91,7)	134 (87,0)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,40 [0,25; 0,55]	0,52 [0,34; 0,67]	0,29 [0,12; 0,48]	0,58 [0,45; 0,70]	0,48 [0,40; 0,56]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,29 [0,16; 0,44]	0,27 [0,14; 0,43]	0,07 [0,01; 0,26]	0,30 [0,19; 0,42]	0,26 [0,19; 0,33]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,23 [0,11; 0,37]	0,18 [0,07; 0,33]	0,00 [NE; NE]	0,14 [0,07; 0,24]	0,15 [0,10; 0,22]
Median [95 %-KI] (Monate)	4,4 [2,9; 6,4]	6,6 [4,3; 9,6]	4,3 [3,1; 5,4]	6,7 [4,9; 7,8]	5,7 [4,7; 6,6]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
Hazard Ratio für weibliche Patienten (Referenz = männliche Patienten)					1,124
p-Wert					0,2849
Hazard Ratio für weibliche Patienten (Referenz = männliche Patienten), stratifiziert nach Prüfzentrum					1,125
p-Wert, stratifiziert nach Prüfzentrum					0,2850
ECOG-PS					
<i>0 – 1</i>					
n	89	35	36	3	163
Noch am Leben (zensiert), n (%)	22 (24,7)	6 (17,1)	2 (5,6)	0 (0)	30 (18,4)
Verstorben, n (%)	67 (75,3)	29 (82,9)	34 (94,4)	3 (100,0)	133 (81,6)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,60 [0,49; 0,69]	0,57 [0,39; 0,72]	0,36 [0,21; 0,51]	0,33 [0,01; 0,77]	0,53 [0,45; 0,61]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,33 [0,23; 0,43]	0,29 [0,15; 0,44]	0,10 [0,03; 0,23]	0,33 [0,01; 0,77]	0,27 [0,20; 0,34]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,25 [0,16; 0,34]	0,16 [0,06; 0,31]	0,03 [0,00; 0,14]	0,33 [0,01; 0,77]	0,18 [0,13; 0,25]
Median [95 %-KI] (Monate)	7,6 [5,7; 10,1]	6,6 [4,2; 9,6]	4,8 [4,1; 6,0]	2,0 [1,2; 38,7]	6,3 [5,3; 7,6]
<i>2 – 4</i>					
n	14	7	11	0	32
Noch am Leben (zensiert), n (%)	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,1)
Verstorben, n (%)	13 (92,9)	7 (100,0)	11 (100,0)	0 (0)	31 (96,9)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,21 [0,05; 0,45]	0,00 [NE; NE]	0,18 [0,03; 0,44]		0,16 [0,06; 0,30]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,14 [0,02; 0,37]	0,00 [NE; NE]	0,18 [0,03; 0,44]		0,13 [0,04; 0,26]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,07 [0,00; 0,28]	0,00 [NE; NE]	0,00 [NE; NE]		0,03 [0,00; 0,14]
Median [95 %-KI] (Monate)	2,2 [1,1; 5,4]	2,0 [0,4; 3,5]	3,1 [1,2; 5,3]		2,5 [1,4; 3,6]
Hazard Ratio für Patienten mit ECOG-PS 2 – 4 (Referenz = Patienten mit ECOG-PS 0 – 1)					2,527
p-Wert					< 0,0001
Hazard Ratio für Patienten mit ECOG-PS 2 – 4 (Referenz = Patienten mit ECOG-PS 0 – 1), stratifiziert nach Prüfzentrum					2,328
p-Wert, stratifiziert nach Prüfzentrum					< 0,0001

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
<i>IPI</i>					
<i>0 – 1</i>					
n	32	17	0	0	49
Noch am Leben (zensiert), n (%)	11 (34,4)	5 (29,4)	0 (0)	0 (0)	16 (32,7)
Verstorben, n (%)	21 (65,6)	12 (70,6)	0 (0)	0 (0)	33 (67,3)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,69 [0,50; 0,82]	0,71 [0,43; 0,87]			0,69 [0,54; 0,80]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,44 [0,26; 0,60]	0,47 [0,23; 0,68]			0,45 [0,31; 0,58]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,34 [0,19; 0,51]	0,27 [0,09; 0,50]			0,32 [0,20; 0,45]
Median [95 %-KI] (Monate)	10,9 [5,8; NE]	9,6 [4,8; 18,8]			10,1 [7,0; 17,3]
<i>2</i>					
n	33	8	0	0	41
Noch am Leben (zensiert), n (%)	7 (21,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (17,1)
Verstorben, n (%)	26 (78,8)	8 (100,0)	0 (0)	0 (0)	34 (82,9)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,61 [0,42; 0,75]	0,38 [0,09; 0,67]			0,56 [0,40; 0,70]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,29 [0,15; 0,45]	0,00 [NE; NE]			0,24 [0,12; 0,37]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,20 [0,08; 0,35]	0,00 [NE; NE]			0,16 [0,06; 0,29]
Median [95 %-KI] (Monate)	8,7 [5,1; 11,5]	3,4 [0,4; 8,2]			6,3 [4,2; 9,6]
<i>≥ 3</i>					
n	34	17	0	1	52
Noch am Leben (zensiert), n (%)	5 (14,7)	1 (5,9)	0 (0)	0 (0)	6 (11,5)
Verstorben, n (%)	29 (85,3)	16 (94,1)	0 (0)	1 (100,0)	46 (88,5)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,38 [0,22; 0,54]	0,29 [0,11; 0,51]		0,00 [NE; NE]	0,35 [0,22; 0,47]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,22 [0,10; 0,38]	0,12 [0,02; 0,31]		0,00 [NE; NE]	0,18 [0,09; 0,30]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,15 [0,05; 0,30]	0,06 [0,00; 0,24]		0,00 [NE; NE]	0,12 [0,05; 0,23]
Median [95 %-KI] (Monate)	3,7 [2,2; 6,6]	3,2 [2,4; 6,1]		2,0 [NE; NE]	3,3 [2,6; 5,1]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
Hazard Ratio für Patienten mit IPI \geq 3 (Referenz = Patienten mit IPI 0 – 1)					2,476
p-Wert					< 0,0001
Hazard Ratio für Patienten mit IPI \geq 3 (Referenz = Patienten mit IPI 0 – 1), stratifiziert nach Prüfzentrum					2,495
p-Wert, stratifiziert nach Prüfzentrum					< 0,0001
Erkrankungsstadium					
<i>I – II</i>					
n	33	13	0	0	46
Noch am Leben (zensiert), n (%)	11 (33,3)	4 (30,8)	0 (0)	0 (0)	15 (32,6)
Verstorben, n (%)	22 (66,7)	9 (69,2)	0 (0)	0 (0)	31 (67,4)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,70 [0,51; 0,82]	0,69 [0,37; 0,87]			0,70 [0,54; 0,81]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,39 [0,23; 0,55]	0,46 [0,19; 0,70]			0,41 [0,27; 0,55]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,33 [0,18; 0,49]	0,29 [0,08; 0,54]			0,32 [0,19; 0,46]
Median [95 %-KI] (Monate)	8,7 [6,3; 17,3]	9,6 [4,8; NE]			9,0 [6,4; 17,3]
<i>III – IV</i>					
n	71	29	0	6	106
Noch am Leben (zensiert), n (%)	12 (16,9)	2 (6,9)	0 (0)	0 (0)	14 (13,2)
Verstorben, n (%)	59 (83,1)	27 (93,1)	0 (0)	6 (100,0)	92 (86,8)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,46 [0,35; 0,58]	0,38 [0,21; 0,55]		0,33 [0,05; 0,68]	0,43 [0,34; 0,53]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,26 [0,16; 0,36]	0,14 [0,04; 0,29]		0,17 [0,01; 0,52]	0,22 [0,15; 0,30]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,16 [0,09; 0,26]	0,07 [0,01; 0,20]		0,17 [0,01; 0,52]	0,14 [0,08; 0,21]
Median [95 %-KI] (Monate)	5,3 [3,4; 8,5]	3,5 [2,8; 6,3]		3,7 [1,2; 38,7]	5,1 [3,4; 6,2]
Hazard Ratio für Patienten mit Erkrankungsstadium III – IV (Referenz = Patienten mit Erkrankungsstadium I – II)					1,957
p-Wert					0,0013
Hazard Ratio für Patienten mit Erkrankungsstadium III – IV (Referenz = Patienten mit Erkrankungsstadium I – II), stratifiziert nach Prüfzentrum					1,946
p-Wert, stratifiziert nach Prüfzentrum					0,0016

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
Region					
<i>Nordamerika</i>					
n	0	84	53	165	302
Noch am Leben (zensiert), n (%)	0 (0)	12 (14,3)	4 (7,5)	19 (11,5)	35 (11,6)
Verstorben, n (%)	0 (0)	72 (85,7)	49 (92,5)	146 (88,5)	267 (88,4)
6-Monats-OS [95 %-KI]		0,50 [0,39; 0,60]	0,34 [0,22; 0,47]	0,54 [0,46; 0,62]	0,50 [0,44; 0,55]
12-Monats-OS [95 %-KI]		0,31 [0,21; 0,41]	0,15 [0,07; 0,25]	0,28 [0,21; 0,35]	0,27 [0,22; 0,32]
24-Monats-OS [95 %-KI]		0,17 [0,10; 0,26]	0,06 [0,02; 0,15]	0,17 [0,12; 0,24]	0,15 [0,12; 0,20]
Median [95 %-KI] (Monate)		5,9 [3,9; 8,5]	4,7 [4,0; 5,6]	6,6 [5,7; 7,8]	5,9 [5,2; 6,6]
<i>Europa</i>					
n	122	0	0	0	122
Noch am Leben (zensiert), n (%)	27 (22,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	27 (22,1)
Verstorben, n (%)	95 (77,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	95 (77,9)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,54 [0,45; 0,62]				0,54 [0,45; 0,62]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,31 [0,23; 0,40]				0,31 [0,23; 0,40]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,24 [0,16; 0,32]				0,24 [0,16; 0,32]
Median [95 %-KI] (Monate)	6,4 [5,2; 9,1]				6,4 [5,2; 9,1]
Hazard Ratio für Patienten aus Europa (Referenz = Patienten aus Nordamerika)					0,781
p-Wert					0,0391
Hazard Ratio für Patienten aus Europa (Referenz = Patienten aus Nordamerika), stratifiziert nach Prüfzentrum					-
p-Wert, stratifiziert nach Prüfzentrum					-
Art der Datenquelle					
<i>Klinische Studie</i>					
n	122	84	0	0	206
Noch am Leben (zensiert), n (%)	27 (22,1)	12 (14,3)	0 (0)	0 (0)	39 (18,9)
Verstorben, n (%)	95 (77,9)	72 (85,7)	0 (0)	0 (0)	167 (81,1)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,54 [0,45; 0,62]	0,50 [0,39; 0,60]			0,52 [0,45; 0,59]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,31 [0,23; 0,40]	0,31 [0,21; 0,41]			0,31 [0,25; 0,38]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,24 [0,16; 0,32]	0,17 [0,10; 0,26]			0,21 [0,16; 0,27]
Median [95 %-KI] (Monate)	6,4 [5,2; 9,1]	5,9 [3,9; 8,5]			6,3 [5,2; 8,3]
<i>Retrospektive Datenbank</i>					
n	0	0	53	165	218
Noch am Leben (zensiert), n (%)	0 (0)	0 (0)	4 (7,5)	19 (11,5)	23 (10,6)
Verstorben, n (%)	0 (0)	0 (0)	49 (92,5)	146 (88,5)	195 (89,4)
6-Monats-OS [95 %-KI]			0,34 [0,22; 0,47]	0,54 [0,46; 0,62]	0,49 [0,43; 0,56]
12-Monats-OS [95 %-KI]			0,15 [0,07; 0,25]	0,28 [0,21; 0,35]	0,25 [0,19; 0,31]
24-Monats-OS [95 %-KI]			0,06 [0,02; 0,15]	0,17 [0,12; 0,24]	0,15 [0,10; 0,20]
Median [95 %-KI] (Monate)			4,7 [4,0; 5,6]	6,6 [5,7; 7,8]	5,9 [5,1; 6,7]
Hazard Ratio für Patienten mit Daten aus einer klinischen Studie (Referenz = Patienten mit Daten aus einer retrospektiven Datenbank)					1,232
p-Wert					0,0488
Hazard Ratio für Patienten mit Daten aus einer klinischen Studie (Referenz = Patienten mit Daten aus einer retrospektiven Datenbank), stratifiziert nach Prüfzentrum					-
p-Wert, stratifiziert nach Prüfzentrum					-
<i>Jahr der Diagnose</i>					
≤ 2005					
n	89	32	11	32	164
Noch am Leben (zensiert), n (%)	19 (21,3)	6 (18,8)	0 (0)	3 (9,4)	28 (17,1)
Verstorben, n (%)	70 (78,7)	26 (81,3)	11 (100,0)	29 (90,6)	136 (82,9)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,57 [0,46; 0,67]	0,53 [0,35; 0,69]	0,36 [0,11; 0,63]	0,53 [0,35; 0,69]	0,54 [0,46; 0,62]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,33 [0,24; 0,43]	0,34 [0,19; 0,51]	0,18 [0,03; 0,44]	0,25 [0,12; 0,41]	0,31 [0,24; 0,38]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,24 [0,16; 0,33]	0,21 [0,09; 0,36]	0,00 [NE; NE]	0,16 [0,06; 0,30]	0,20 [0,14; 0,27]
Median [95 %-KI] (Monate)	7,0 [5,4; 10,2]	7,2 [2,8; 13,2]	4,7 [1,2; 9,7]	6,1 [3,4; 7,9]	6,3 [5,4; 8,3]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
> 2005					
n	33	52	42	133	260
Noch am Leben (zensiert), n (%)	8 (24,2)	6 (11,5)	4 (9,5)	16 (12,0)	34 (13,1)
Verstorben, n (%)	25 (75,8)	46 (88,5)	38 (90,5)	117 (88,0)	226 (86,9)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,45 [0,28; 0,61]	0,48 [0,34; 0,61]	0,33 [0,20; 0,48]	0,55 [0,46; 0,63]	0,49 [0,43; 0,55]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,27 [0,13; 0,42]	0,29 [0,17; 0,41]	0,14 [0,05; 0,26]	0,29 [0,21; 0,37]	0,26 [0,21; 0,32]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,23 [0,11; 0,39]	0,15 [0,07; 0,26]	0,08 [0,02; 0,19]	0,18 [0,12; 0,25]	0,16 [0,12; 0,21]
Median [95 %-KI] (Monate)	5,2 [2,8; 9,2]	5,5 [3,2; 7,7]	4,6 [4,0; 5,6]	6,8 [5,5; 8,0]	5,7 [5,2; 6,8]
Hazard Ratio für Patienten mit einer Diagnose nach 2005 (Referenz = Patienten mit einer Diagnose bis einschließlich 2005)					1,185
p-Wert					0,1199
Hazard Ratio für Patienten mit einer Diagnose nach 2005 (Referenz = Patienten mit einer Diagnose bis einschließlich 2005), stratifiziert nach Prüfzentrum					1,082
p-Wert, stratifiziert nach Prüfzentrum					0,5298
Lymphomentität					
<i>DLBCL (einschließlich TFL)</i>					
n	122	80	49	131	382
Noch am Leben (zensiert), n (%)	27 (22,1)	12 (15,0)	4 (8,2)	17 (13,0)	60 (15,7)
Verstorben, n (%)	95 (77,9)	68 (85,0)	45 (91,8)	114 (87,0)	322 (84,3)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,54 [0,45; 0,62]	0,49 [0,37; 0,59]	0,35 [0,22; 0,48]	0,57 [0,48; 0,65]	0,51 [0,46; 0,56]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,31 [0,23; 0,40]	0,33 [0,23; 0,43]	0,16 [0,07; 0,27]	0,29 [0,22; 0,37]	0,29 [0,24; 0,34]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,24 [0,16; 0,32]	0,18 [0,11; 0,28]	0,07 [0,02; 0,16]	0,18 [0,12; 0,25]	0,18 [0,15; 0,23]
Median [95 %-KI] (Monate)	6,4 [5,2; 9,1]	5,7 [3,5; 8,5]	4,7 [4,1; 5,6]	7,0 [5,7; 8,5]	6,2 [5,4; 7,0]
<i>PMBCL</i>					
n	0	4	0	2	6
Noch am Leben (zensiert), n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50,0)	1 (16,7)
Verstorben, n (%)	0 (0)	4 (100,0)	0 (0)	1 (50,0)	5 (83,3)
6-Monats-OS [95 %-KI]		0,75 [0,13; 0,96]		0,50 [0,01; 0,91]	0,67 [0,19; 0,90]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
12-Monats-OS [95 %-KI]		0,00 [NE; NE]		0,50 [0,01; 0,91]	0,17 [0,01; 0,52]
24-Monats-OS [95 %-KI]		0,00 [NE; NE]		0,50 [0,01; 0,91]	0,17 [0,01; 0,52]
Median [95 %-KI] (Monate)		8,3 [0,9; 11,4]		NE [4,3; NE]	8,3 [0,9; NE]
Hazard Ratio für Patienten mit PMBCL (Referenz = Patienten mit DLBCL [einschließlich TFL])					0,927
p-Wert					0,8664
Hazard Ratio für Patienten mit PMBCL (Referenz = Patienten mit DLBCL [einschließlich TFL]), stratifiziert nach Prüfzentrum					0,904
p-Wert, stratifiziert nach Prüfzentrum					0,8250
Einstufung als therapierefraktär					
<i>Refraktär auf ≥ 2 Therapielinien</i>					
n	78	42	37	149	306
Noch am Leben (zensiert), n (%)	18 (23,1)	6 (14,3)	3 (8,1)	18 (12,1)	45 (14,7)
Verstorben, n (%)	60 (76,9)	36 (85,7)	34 (91,9)	131 (87,9)	261 (85,3)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,51 [0,40; 0,62]	0,48 [0,32; 0,62]	0,35 [0,20; 0,50]	0,56 [0,47; 0,63]	0,51 [0,45; 0,56]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,30 [0,20; 0,41]	0,24 [0,12; 0,37]	0,09 [0,03; 0,22]	0,29 [0,22; 0,37]	0,26 [0,22; 0,31]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,22 [0,14; 0,32]	0,14 [0,05; 0,26]	0,06 [0,01; 0,18]	0,19 [0,13; 0,25]	0,17 [0,13; 0,22]
Median [95 %-KI] (Monate)	6,1 [4,3; 9,7]	5,3 [3,4; 7,7]	4,7 [3,6; 6,0]	6,6 [5,5; 7,8]	6,1 [5,2; 7,0]
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT</i>					
n	44	42	16	16	118
Noch am Leben (zensiert), n (%)	9 (20,5)	6 (14,3)	1 (6,3)	1 (6,3)	17 (14,4)
Verstorben, n (%)	35 (79,5)	36 (85,7)	15 (93,8)	15 (93,8)	101 (85,6)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,59 [0,43; 0,72]	0,52 [0,36; 0,66]	0,31 [0,11; 0,54]	0,44 [0,20; 0,66]	0,51 [0,42; 0,59]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,34 [0,20; 0,48]	0,38 [0,24; 0,52]	0,25 [0,08; 0,47]	0,19 [0,05; 0,40]	0,32 [0,24; 0,41]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,26 [0,14; 0,40]	0,21 [0,11; 0,35]	0,06 [0,00; 0,25]	0,06 [0,00; 0,25]	0,19 [0,12; 0,27]
Median [95 %-KI] (Monate)	6,5 [5,2; 10,2]	7,0 [3,1; 13,2]	4,2 [2,3; 6,4]	5,9 [2,9; 7,9]	6,2 [5,2; 7,6]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
Hazard Ratio für Patienten mit Rezidiv nach ASCT (Referenz = Patienten refraktär auf ≥ 2 Therapielinien)					0,965
p-Wert					0,7586
Hazard Ratio für Patienten mit Rezidiv nach ASCT (Referenz = Patienten refraktär auf ≥ 2 Therapielinien), stratifiziert nach Prüfzentrum					1,003
p-Wert, stratifiziert nach Prüfzentrum					0,9842
Letzte Einstufung als therapierefraktär					
<i>Refraktär auf ≥ 2 Therapielinien</i>					
n	115	7	44	146	312
Noch am Leben (zensiert), n (%)	23 (20,0)	1 (14,3)	4 (9,1)	18 (12,3)	46 (14,7)
Verstorben, n (%)	92 (80,0)	6 (85,7)	40 (90,9)	128 (87,7)	266 (85,3)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,46 [0,37; 0,55]	0,57 [0,17; 0,84]	0,25 [0,13; 0,38]	0,46 [0,38; 0,54]	0,43 [0,38; 0,49]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,27 [0,20; 0,36]	0,14 [0,01; 0,46]	0,11 [0,04; 0,22]	0,26 [0,19; 0,34]	0,24 [0,20; 0,29]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,20 [0,13; 0,28]	0,14 [0,01; 0,46]	0,08 [0,02; 0,19]	0,18 [0,12; 0,24]	0,17 [0,13; 0,22]
Median [95 %-KI] (Monate)	5,4 [4,3; 7,0]	7,0 [2,4; 8,2]	2,9 [1,6; 4,2]	5,3 [3,8; 6,6]	5,2 [4,1; 5,7]
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT</i>					
n	49	52	20	18	139
Noch am Leben (zensiert), n (%)	9 (18,4)	7 (13,5)	1 (5,0)	1 (5,6)	18 (12,9)
Verstorben, n (%)	40 (81,6)	45 (86,5)	19 (95,0)	17 (94,4)	121 (87,1)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,55 [0,40; 0,68]	0,50 [0,36; 0,63]	0,30 [0,12; 0,50]	0,44 [0,22; 0,65]	0,48 [0,40; 0,56]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,30 [0,18; 0,43]	0,37 [0,24; 0,49]	0,20 [0,06; 0,39]	0,17 [0,04; 0,37]	0,29 [0,22; 0,37]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,24 [0,13; 0,36]	0,19 [0,10; 0,31]	0,05 [0,00; 0,21]	0,06 [0,00; 0,22]	0,17 [0,11; 0,24]
Median [95 %-KI] (Monate)	6,3 [5,2; 9,2]	6,2 [2,9; 11,1]	4,1 [1,8; 6,4]	5,9 [2,9; 7,9]	5,9 [4,6; 7,0]
Hazard Ratio für Patienten mit Rezidiv nach ASCT (Referenz = Patienten refraktär auf ≥ 2 Therapielinien)					0,933
p-Wert					0,5298
Hazard Ratio für Patienten mit Rezidiv nach ASCT (Referenz = Patienten refraktär auf ≥ 2 Therapielinien), stratifiziert nach Prüfzentrum					0,954
p-Wert, stratifiziert nach Prüfzentrum					0,7177

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
<i>Jemals primär refraktär</i>					
<i>Nein</i>					
n	122	84	53	89	348
Noch am Leben (zensiert), n (%)	27 (22,1)	12 (14,3)	4 (7,5)	12 (13,5)	55 (15,8)
Verstorben, n (%)	95 (77,9)	72 (85,7)	49 (92,5)	77 (86,5)	293 (84,2)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,54 [0,45; 0,62]	0,50 [0,39; 0,60]	0,34 [0,22; 0,47]	0,64 [0,53; 0,73]	0,53 [0,47; 0,58]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,31 [0,23; 0,40]	0,31 [0,21; 0,41]	0,15 [0,07; 0,25]	0,38 [0,28; 0,48]	0,30 [0,26; 0,35]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,24 [0,16; 0,32]	0,17 [0,10; 0,26]	0,06 [0,02; 0,15]	0,24 [0,15; 0,33]	0,19 [0,15; 0,24]
Median [95 %-KI] (Monate)	6,4 [5,2; 9,1]	5,9 [3,9; 8,5]	4,7 [4,0; 5,6]	8,5 [6,8; 11,1]	6,4 [5,6; 7,6]
<i>Ja</i>					
n	0	0	0	76	76
Noch am Leben (zensiert), n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (9,2)	7 (9,2)
Verstorben, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	69 (90,8)	69 (90,8)
6-Monats-OS [95 %-KI]				0,43 [0,32; 0,54]	0,43 [0,32; 0,54]
12-Monats-OS [95 %-KI]				0,17 [0,09; 0,26]	0,17 [0,09; 0,26]
24-Monats-OS [95 %-KI]				0,10 [0,04; 0,18]	0,10 [0,04; 0,18]
Median [95 %-KI] (Monate)				5,1 [4,3; 6,2]	5,1 [4,3; 6,2]
Hazard Ratio für Patienten mit „Ja“ (Referenz = Patienten mit „Nein“)					1,396
p-Wert					0,0130
Hazard Ratio für Patienten mit „Ja“ (Referenz = Patienten mit „Nein“), stratifiziert nach Prüfzentrum					1,650
p-Wert, stratifiziert nach Prüfzentrum					0,0029
<i>Refraktär auf jegliche zwei aufeinanderfolgenden Therapielinien</i>					
<i>Nein</i>					
n	87	80	23	41	231
Noch am Leben (zensiert), n (%)	27 (31,0)	11 (13,8)	2 (8,7)	11 (26,8)	51 (22,1)
Verstorben, n (%)	60 (69,0)	69 (86,3)	21 (91,3)	30 (73,2)	180 (77,9)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,67 [0,56; 0,75]	0,49 [0,37; 0,59]	0,43 [0,23; 0,62]	0,68 [0,52; 0,80]	0,58 [0,52; 0,64]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,43 [0,32; 0,53]	0,31 [0,21; 0,41]	0,17 [0,05; 0,35]	0,54 [0,37; 0,67]	0,38 [0,32; 0,44]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,33 [0,23; 0,43]	0,17 [0,10; 0,26]	0,09 [0,01; 0,24]	0,37 [0,23; 0,52]	0,26 [0,20; 0,32]
Median [95 %-KI] (Monate)	10,2 [6,4; 13,9]	5,7 [3,5; 8,9]	5,1 [1,4; 6,7]	13,7 [6,8; 28,6]	7,6 [6,3; 9,6]
<i>Ja</i>					
n	35	4	30	124	193
Noch am Leben (zensiert), n (%)	0 (0)	1 (25,0)	2 (6,7)	8 (6,5)	11 (5,7)
Verstorben, n (%)	35 (100,0)	3 (75,0)	28 (93,3)	116 (93,5)	182 (94,3)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,23 [0,11; 0,38]	0,75 [0,13; 0,96]	0,27 [0,13; 0,43]	0,50 [0,41; 0,58]	0,42 [0,35; 0,49]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,03 [0,00; 0,13]	0,25 [0,01; 0,67]	0,12 [0,03; 0,27]	0,20 [0,13; 0,27]	0,16 [0,11; 0,21]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,00 [NE; NE]	0,25 [0,01; 0,67]	0,04 [0,00; 0,17]	0,11 [0,06; 0,17]	0,08 [0,05; 0,13]
Median [95 %-KI] (Monate)	3,5 [2,6; 5,1]	7,3 [2,8; NE]	4,6 [4,1; 5,6]	5,7 [5,0; 7,0]	5,2 [4,6; 5,7]
Hazard Ratio für Patienten mit „Ja“ (Referenz = Patienten mit „Nein“)					1,712
p-Wert					< 0,0001
Hazard Ratio für Patienten mit „Ja“ (Referenz = Patienten mit „Nein“), stratifiziert nach Prüfzentrum					1,983
p-Wert, stratifiziert nach Prüfzentrum					< 0,0001
ASCT zu jeder Zeit nach Feststellung der Therapierefraktärität					
<i>Nein</i>					
n	50	83	44	124	301
Noch am Leben (zensiert), n (%)	6 (12,0)	11 (13,3)	4 (9,1)	5 (4,0)	26 (8,6)
Verstorben, n (%)	44 (88,0)	72 (86,7)	40 (90,9)	119 (96,0)	275 (91,4)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,34 [0,21; 0,47]	0,49 [0,38; 0,60]	0,27 [0,15; 0,41]	0,40 [0,32; 0,49]	0,40 [0,34; 0,45]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,18 [0,09; 0,30]	0,30 [0,21; 0,40]	0,13 [0,05; 0,25]	0,15 [0,09; 0,21]	0,19 [0,15; 0,24]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,12 [0,05; 0,22]	0,16 [0,09; 0,25]	0,08 [0,02; 0,19]	0,07 [0,03; 0,12]	0,10 [0,07; 0,14]
Median [95 %-KI] (Monate)	3,5 [2,8; 5,7]	5,7 [3,9; 8,5]	4,4 [3,1; 5,3]	5,0 [4,3; 5,9]	4,8 [4,3; 5,4]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
<i>Ja</i>					
n	72	1	9	41	123
Noch am Leben (zensiert), n (%)	21 (29,2)	1 (100,0)	0 (0)	14 (34,1)	36 (29,3)
Verstorben, n (%)	51 (70,8)	0 (0)	9 (100,0)	27 (65,9)	87 (70,7)
6-Monats-OS [95 %-KI]	0,68 [0,56; 0,77]	1,00 [1,00; 1,00]	0,67 [0,28; 0,88]	0,98 [0,84; 1,00]	0,78 [0,69; 0,84]
12-Monats-OS [95 %-KI]	0,41 [0,29; 0,52]	1,00 [1,00; 1,00]	0,22 [0,03; 0,51]	0,70 [0,53; 0,82]	0,49 [0,40; 0,58]
24-Monats-OS [95 %-KI]	0,32 [0,21; 0,43]	1,00 [1,00; 1,00]	0,00 [NE; NE]	0,49 [0,33; 0,63]	0,36 [0,27; 0,44]
Median [95 %-KI] (Monate)	9,7 [6,6; 12,6]	NE [NE; NE]	6,7 [4,1; 12,9]	22,6 [14,7; 43,1]	11,9 [9,7; 18,2]
Hazard Ratio für Patienten mit „Ja“ (Referenz = Patienten mit „Nein“)					0,428
p-Wert					< 0,0001
Hazard Ratio für Patienten mit „Ja“ (Referenz = Patienten mit „Nein“), stratifiziert nach Prüfzentrum					0,361
p-Wert, stratifiziert nach Prüfzentrum					< 0,0001
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse SCHOLAR-1, Tabelle 3.2 [67])					
Hinweis: Die Berechnungen bezüglich des Überlebens sind auf die Patienten mit einem letzten Follow-up-Datum nach dem Datum der Feststellung der Therapierefraktärität begrenzt. Das Überleben wird vom Startdatum der Salvage-Therapie an berechnet.					
N = Anzahl der Patienten, welche die Kriterien des SCHOLAR-Evaluable-Sets erfüllen und keine primär refraktäre Erkrankung aufweisen; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI = Internationaler Prognostischer Index; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); TFL = transformiertes folliculäres Lymphom; PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation)					

Objektive Ansprechrate

Tabelle 4-134: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für „Objektive Ansprechrate – Ansprechrate auf nachfolgende Therapie“ – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
<i>Geschlecht (p = 0,0305)¹</i>					
<i>Männlich</i>					
n	82	3	37	105	227
Responder, n (%)	37 (45,1)	1 (33,3)	11 (29,7)	23 (21,9)	72 (31,7)
95 %-KI	[34; 57]	[1; 91]	[16; 47]	[14; 31]	[26; 38]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					31,8 [20,2; 46,2]
<i>Weiblich</i>					
n	40	2	25	60	127
Responder, n (%)	11 (27,5)	0 (0)	5 (20,0)	10 (16,7)	26 (20,5)
95 %-KI	[15; 44]	[NA; NA]	[7; 41]	[8; 29]	[14; 29]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					20,5 [14,3; 28,4]
<i>ECOG-PS (p = 0,1014)¹</i>					
<i>0 – 1</i>					
n	89	5	41	3	138
Responder, n (%)	37 (41,6)	1 (20,0)	11 (26,8)	0 (0)	49 (35,5)
95 %-KI	[31; 53]	[1; 72]	[14; 43]	[NA; NA]	[28; 44]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					31,4 [19,6; 46,1]
<i>2 – 4</i>					
n	14	0	13	0	27
Responder, n (%)	3 (21,4)		2 (15,4)		5 (18,5)
95 %-KI	[5; 51]		[2; 45]		[6; 38]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					18,5 [7,8; 37,9]
<i>IPI (p = 0,3675)¹</i>					
<i>Niedriges Risiko (0 – 1)</i>					
n	32	1	0	0	33
Responder, n (%)	13 (40,6)	0 (0)			13 (39,4)
95 %-KI	[24; 59]	[NA; NA]			[23; 58]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					39,4 [24,2; 56,9]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
<i>Niedrig-intermediäres Risiko (2)</i>					
n	33	1	0	0	34
Responder, n (%)	15 (45,5)	1 (100,0)			16 (47,1)
95 %-KI	[28; 64]	[3; 100]			[30; 65]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					50,0 [23,4; 76,6]
<i>Hoch-intermediäres bis hohes Risiko (≥ 3)</i>					
n	34	3	0	1	38
Responder, n (%)	11 (32,4)	0 (0)		0 (0)	11 (28,9)
95 %-KI	[17; 51]	[NA; NA]		[NA; NA]	[15; 46]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					20,7 [5,0; 56,3]
<i>Erkrankungsstadium ($p = 0,1869$)¹</i>					
<i>I – II</i>					
n	33	1	0	0	34
Responder, n (%)	16 (48,5)	0 (0)			16 (47,1)
95 %-KI	[31; 66]	[NA; NA]			[30; 65]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					47,1 [31,0; 63,8]
<i>III – IV</i>					
n	71	4	0	6	81
Responder, n (%)	24 (33,8)	1 (25,0)		0 (0)	25 (30,9)
95 %-KI	[23; 46]	[1; 81]			[21; 42]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					22,3 [7,4; 50,9]
<i>Region ($p = 0,0004$)¹</i>					
<i>Nordamerika</i>					
n	0	5	62	165	232
Responder, n (%)		1 (20,0)	16 (25,8)	33 (20,0)	50 (21,6)
95 %-KI		[1; 72]	[16; 38]	[14; 27]	[16; 27]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					21,6 [16,7; 27,3]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
<i>Europa</i>					
n	122	0	0	0	122
Responder, n (%)	48 (39,3)				48 (39,3)
95 %-KI	[31; 49]				[31; 49]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					39,3 [NE; NE]
Art der Datenquelle ($p = 0,0006$)¹					
<i>Klinische Studie</i>					
n	122	5	0	0	127
Responder, n (%)	48 (39,3)	1 (20,0)			49 (38,6)
95 %-KI	[31; 49]	[1; 72]			[30; 48]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					38,6 [30,5; 47,3]
<i>Retrospektive Datenbank</i>					
n	0	0	62	165	227
Responder, n (%)			16 (25,8)	33 (20,0)	49 (21,6)
95 %-KI			[16; 38]	[14; 27]	[16; 28]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					21,6 [16,7; 27,4]
Jahr der Diagnose ($p = 0,0730$)¹					
<i>≤ 2005</i>					
n	89	2	15	32	138
Responder, n (%)	40 (44,9)	1 (50,0)	4 (26,7)	7 (21,9)	52 (37,7)
95 %-KI	[34; 56]	[1; 99]	[8; 55]	[9; 40]	[30; 46]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					33,5 [20,4; 49,7]
<i>> 2005</i>					
n	33	3	47	133	216
Responder, n (%)	8 (24,2)	0 (0)	12 (25,5)	26 (19,5)	46 (21,3)
95 %-KI	[11; 42]	[NA; NA]	[14; 40]	[13; 27]	[16; 27]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					21,3 [16,3; 27,3]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
Lymphomentität ($p = 0,3676$)¹					
<i>DLBCL (einschließlich TFL)</i>					
n	122	4	57	131	314
Responder, n (%)	48 (39,3)	1 (25,0)	14 (24,6)	29 (22,1)	92 (29,3)
95 %-KI	[31; 49]	[1; 81]	[14; 38]	[15; 30]	[24; 35]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					28,4 [19,4; 39,5]
<i>PMBCL</i>					
n	0	1	0	2	3
Responder, n (%)		0 (0)		0 (0)	0 (0)
95 %-KI		[NA; NA]	[NA; NA]	[NA; NA]	[NA; NA]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					[NA; NA]
Einstufung als therapierefraktär ($p = 0,6984$)¹					
<i>Refraktär auf ≥ 2 Therapielinien</i>					
n	78	5	42	149	274
Responder, n (%)	31 (39,7)	1 (20,0)	9 (21,4)	30 (20,1)	71 (25,9)
95 %-KI	[29; 51]	[1; 72]	[10; 37]	[14; 27]	[21; 32]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					26,1 [16,6; 38,7]
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT</i>					
n	44	0	20	16	80
Responder, n (%)	17 (38,6)		7 (35,0)	3 (18,8)	27 (33,8)
95 %-KI	[24; 55]		[15; 59]	[4; 46]	[24; 45]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					33,8 [24,2; 44,8]
Letzte Einstufung als therapierefraktär ($p = 0,7971$)¹					
<i>Refraktär auf ≥ 2 Therapielinien</i>					
n	115	5	49	147	316
Responder, n (%)	38 (33,0)	1 (20,0)	9 (18,4)	37 (25,2)	85 (26,9)
95 %-KI	[25; 42]	[1; 72]	[9; 32]	[18; 33]	[22; 32]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					26,2 [19,7; 33,9]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT</i>					
n	49	0	24	18	91
Responder, n (%)	17 (34,7)		7 (29,2)	3 (16,7)	27 (29,7)
95 %-KI	[22; 50]		[13; 51]	[4; 41]	[21; 40]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					29,7 [21,2; 39,9]
<i>Jemals primär refraktär (p = 0,0158)¹</i>					
<i>Ja</i>					
n	0	0	0	76	76
Responder, n (%)				9 (11,8)	9 (11,8)
95 %-KI				[6; 21]	[6; 21]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					11,8 [NE; NE]
<i>Nein</i>					
n	122	5	62	89	278
Responder, n (%)	48 (39,3)	1 (20,0)	16 (25,8)	24 (27,0)	89 (32,0)
95 %-KI	[31; 49]	[1; 72]	[16; 38]	[18; 37]	[27; 38]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					30,7 [23,0; 39,8]
<i>Refraktär auf jegliche zwei aufeinanderfolgenden Therapielinien (p < 0,0001)¹</i>					
<i>Ja</i>					
n	35	4	33	124	196
Responder, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (6,1)	7 (5,6)	9 (4,6)
95 %-KI	[NA; NA]	[NA; NA]	[1; 20]	[2; 11]	[2; 9]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					4,6 [2,4; 8,6]
<i>Nein</i>					
n	87	1	29	41	158
Responder, n (%)	48 (55,2)	1 (100,0)	14 (48,3)	26 (63,4)	89 (56,3)
95 %-KI	[44; 66]	[3; 100]	[29; 67]	[47; 78]	[48; 64]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					43,7 [36,1; 51,5]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse SCHOLAR-1, Tabelle 2.2 [67])					
¹ Der Unterschied in der Ansprechrate zwischen den Kovariaten wurde mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ausgewertet, stratifiziert nach Prüfzentrum, ausgenommen Region und Art der Datenquelle. Unterschiede in der Ansprechrate über Regionen oder Art der Datenquelle hinweg wurden mittels Chi-Quadrat-Test ausgewertet.					
N = Anzahl der Patienten, welche die Kriterien des SCHOLAR-Evaluable-Sets erfüllen und keine primär refraktäre Erkrankung aufweisen; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; KI = Konfidenzintervall; NA = not available (nicht verfügbar); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI = Internationaler Prognostischer Index; NE = not evaluable (nicht auswertbar); DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation)					

Tabelle 4-135: Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für „Objektive Ansprechrate – Vollständiges Ansprechen auf nachfolgende Therapie“ – weitere Untersuchungen (SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten)

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
Geschlecht ($p = 0,0278$)¹					
<i>Männlich</i>					
n	82	3	37	105	227
Responder, n (%)	22 (26,8)	1 (33,3)	3 (8,1)	7 (6,7)	33 (14,5)
95 %-KI	[18; 38]	[1; 91]	[2; 22]	[3; 13]	[10; 20]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					13,8 [5,7; 30,0]
<i>Weiblich</i>					
n	40	2	25	60	127
Responder, n (%)	3 (7,5)	0 (0)	1 (4,0)	4 (6,7)	8 (6,3)
95 %-KI	[2; 20]	[NA; NA]	[0; 20]	[2; 16]	[3; 12]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					6,3 [3,2; 12,1]
ECOG-PS ($p = 0,3563$)¹					
<i>0 – 1</i>					
n	89	5	41	3	138
Responder, n (%)	19 (21,3)	1 (20,0)	2 (4,9)	0 (0)	22 (15,9)
95 %-KI	[13; 31]	[1; 72]	[1; 17]	[NA; NA]	[10; 23]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					12,2 [4,5; 29,2]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
<i>2 – 4</i>					
n	14	0	13	0	27
Responder, n (%)	1 (7,1)		1 (7,7)		2 (7,4)
95 %-KI	[0; 34]		[0; 36]		[1; 24]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					7,4 [1,8; 25,8]
<i>IPI (p = 0,4718)¹</i>					
<i>Niedriges Risiko (0 – 1)</i>					
n	32	1	0	0	33
Responder, n (%)	9 (28,1)	0 (0)			9 (27,3)
95 %-KI	[14; 47]	[NA; NA]			[13; 46]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					27,3 [14,7; 44,9]
<i>Niedrig-intermediäres Risiko (2)</i>					
n	33	1	0	0	34
Responder, n (%)	5 (15,2)	1 (100,0)			6 (17,6)
95 %-KI	[5; 32]	[3; 100]			[7; 35]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					43,9 [1,5; 97,6]
<i>Hoch-intermediäres bis hohes Risiko (≥ 3)</i>					
n	34	3	0	1	38
Responder, n (%)	6 (17,6)	0 (0)		0 (0)	6 (15,8)
95 %-KI	[7; 35]	[NA; NA]		[NA; NA]	[6; 31]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					15,8 [7,2; 31,2]
<i>Erkrankungsstadium (p = 0,2017)¹</i>					
<i>I – II</i>					
n	33	1	0	0	34
Responder, n (%)	9 (27,3)	0 (0)			9 (26,5)
95 %-KI	[13; 46]	[NA; NA]			[13; 44]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					26,5 [14,2; 43,8]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
<i>III – IV</i>					
n	71	4	0	6	81
Responder, n (%)	11 (15,5)	1 (25,0)		0 (0)	12 (14,8)
95 %-KI	[8; 26]	[1; 81]			[8; 24]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					14,8 [8,6; 24,4]
<i>Region (p = 0,0001)[†]</i>					
<i>Nordamerika</i>					
n	0	5	62	165	232
Responder, n (%)		1 (20,0)	4 (6,5)	11 (6,7)	16 (6,9)
95 %-KI		[1; 72]	[2; 16]	[3; 12]	[4; 11]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					6,9 [4,3; 11,0]
<i>Europa</i>					
n	122	0	0	0	122
Responder, n (%)	25 (20,5)				25 (20,5)
95 %-KI	[14; 29]				[14; 29]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					20,5 [NE; NE]
<i>Art der Datenquelle (p < 0,0001)[†]</i>					
<i>Klinische Studie</i>					
n	122	5	0	0	127
Responder, n (%)	25 (20,5)	1 (20,0)			26 (20,5)
95 %-KI	[14; 29]	[1; 72]			[14; 29]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					20,5 [14,3; 28,4]
<i>Retrospektive Datenbank</i>					
n	0	0	62	165	227
Responder, n (%)			4 (6,5)	11 (6,7)	15 (6,6)
95 %-KI			[2; 16]	[3; 12]	[4; 11]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					6,6 [4,0; 10,7]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
Jahr der Diagnose ($p = 0,0948$)¹					
≤ 2005					
n	89	2	15	32	138
Responder, n (%)	21 (23,6)	1 (50,0)	1 (6,7)	3 (9,4)	26 (18,8)
95 %-KI	[15; 34]	[1; 99]	[0; 32]	[2; 25]	[13; 26]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					16,1 [7,8; 30,4]
> 2005					
n	33	3	47	133	216
Responder, n (%)	4 (12,1)	0 (0)	3 (6,4)	8 (6,0)	15 (6,9)
95 %-KI	[3; 28]	[NA; NA]	[1; 18]	[3; 12]	[4; 11]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					6,9 [4,2; 11,2]
Lymphomentität ($p = 0,5210$)¹					
<i>DLBCL (einschließlich TFL)</i>					
n	122	4	57	131	314
Responder, n (%)	25 (20,5)	1 (25,0)	3 (5,3)	10 (7,6)	39 (12,4)
95 %-KI	[14; 29]	[1; 81]	[1; 15]	[4; 14]	[9; 17]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					11,3 [5,2; 22,7]
<i>PMBCL</i>					
n	0	1	0	2	3
Responder, n (%)		0 (0)		0 (0)	0 (0)
95 %-KI		[NA; NA]	[NA; NA]	[NA; NA]	[NA; NA]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					[NA; NA]
Einstufung als therapierefraktär ($p = 0,2975$)¹					
<i>Refraktär auf ≥ 2 Therapielinien</i>					
n	78	5	42	149	274
Responder, n (%)	14 (17,9)	1 (20,0)	2 (4,8)	10 (6,7)	27 (9,9)
95 %-KI	[10; 28]	[1; 72]	[1; 16]	[3; 12]	[7; 14]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					10,0 [4,8; 19,6]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT</i>					
n	44	0	20	16	80
Responder, n (%)	11 (25,0)		2 (10,0)	1 (6,3)	14 (17,5)
95 %-KI	[13; 40]		[1; 32]	[0; 30]	[10; 28]
DerSimonian-Laird- Schätzer [95 %-KI]					14,7 [6,2; 30,8]
<i>Letzte Einstufung als therapierefraktär (p = 0,2568)¹</i>					
<i>Refraktär auf ≥ 2 Therapielinien</i>					
n	115	5	49	142	311
Responder, n (%)	17 (14,8)	1 (20,0)	2 (4,1)	11 (7,7)	31 (10,0)
95 %-KI	[9; 23]	[1; 72]	[0; 14]	[4; 13]	[7; 14]
DerSimonian-Laird- Schätzer [95 %-KI]					9,5 [5,2; 16,7]
<i>Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT</i>					
n	49	0	24	18	91
Responder, n (%)	11 (22,4)		2 (8,3)	1 (5,6)	14 (15,4)
95 %-KI	[12; 37]		[1; 27]	[0; 27]	[9; 24]
DerSimonian-Laird- Schätzer [95 %-KI]					12,7 [5,2; 27,8]
<i>Jemals primär refraktär (p = 0,0556)¹</i>					
<i>Ja</i>					
n	0	0	0	76	76
Responder, n (%)				2 (2,6)	2 (2,6)
95 %-KI				[0; 9]	[0; 9]
DerSimonian-Laird- Schätzer [95 %-KI]					2,6 [NE; NE]
<i>Nein</i>					
n	122	5	62	89	278
Responder, n (%)	25 (20,5)	1 (20,0)	4 (6,5)	9 (10,1)	39 (14,0)
95 %-KI	[14; 29]	[1; 72]	[2; 16]	[5; 18]	[10; 19]
DerSimonian-Laird- Schätzer [95 %-KI]					12,6 [6,8; 22,3]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
Refraktär auf jegliche zwei aufeinanderfolgenden Therapielinien ($p < 0,0001$)¹					
<i>Ja</i>					
n	35	4	33	124	196
Responder, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,6)	2 (1,0)
95 %-KI	[NA; NA]	[NA; NA]	[NA; NA]	[0; 6]	[0; 4]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					1,0 [0,3; 4,0]
<i>Nein</i>					
n	87	1	29	41	158
Responder, n (%)	25 (28,7)	1 (100,0)	4 (13,8)	9 (22,0)	39 (24,7)
95 %-KI	[20; 39]	[3; 100]	[4; 32]	[11; 38]	[18; 32]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					24,1 [16,8; 33,2]
ASCT zu jeder Zeit nach Feststellung der Therapierefraktärität ($p < 0,0001$)¹					
<i>Ja</i>					
n	72	1	9	41	123
Responder, n (%)	19 (26,4)	0 (0)	1 (11,1)	9 (22,0)	29 (23,6)
95 %-KI	[17; 38]	[NA; NA]	[0; 48]	[11; 38]	[16; 32]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					23,6 [16,9; 31,9]
<i>Nein</i>					
n	50	4	53	124	231
Responder, n (%)	6 (12,0)	1 (25)	3 (5,7)	2 (1,6)	12 (5,2)
95 %-KI	[5; 24]	[1; 81]	[1; 16]	[0; 6]	[3; 9]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					6,5 [2,1; 18,1]
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse SCHOLAR-1, Tabelle 2.5 [67])					
¹ Der Unterschied in der Ansprechrate zwischen den Kovariaten wurde mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ausgewertet, stratifiziert nach Prüfzentrum, ausgenommen Region und Art der Datenquelle. Unterschiede in der Ansprechrate über Regionen oder Art der Datenquelle hinweg wurden mittels Chi-Quadrat-Test ausgewertet.					
N = Anzahl der Patienten, welche die Kriterien des SCHOLAR-Evaluable-Sets erfüllen und keine primär refraktäre Erkrankung aufweisen; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; KI = Konfidenzintervall; NA = not available (nicht verfügbar); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI = Internationaler Prognostischer Index; NE = not evaluable (nicht auswertbar); DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation)					

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Axi-Cel wurde als „Orphan Drug“ durch die EMA ausgewiesen [1; 2]. Dieses Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch das COMP am 23.08.2018 bestätigt [3].

Gemäß § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V und § 12 5. Kap. VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen von Axi-Cel durch die Zulassung und Einstufung als „Orphan Drug“ als belegt. Maßgeblich hierfür sind gemäß § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudien [4].

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axi-Cel erfolgt mit Hilfe der pivotalen Studie ZUMA-1, der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1, dem historischen Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 sowie zwischen ZUMA-1 und den mittels SLR identifizierten Studien. Es wurden Daten zu den drei Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit erfasst.

ZUMA-1

ZUMA-1 ist eine prospektive, offene, multizentrische, einarmige Phase-2-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei Patienten mit Chemotherapie-refraktärem aggressivem NHL untersucht. Spezifisch handelt es sich hierbei um Patienten mit den Entitäten DLBCL, PMBCL sowie TFL. In der folgenden Tabelle 4-136 werden die Wirksamkeit- und Sicherheitsendpunkte der Studie ZUMA-1 abgebildet.

Tabelle 4-136: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ZUMA-1

Parameter	Kohorte 1 (N = 77)	Kohorte 2 (N = 24)	Gesamt (N = 101)
Mortalität			
Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)			
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	39 (51)	18 (75)	57 (56)
KM-Median OS [95 %-KI], Monate	15,4 [10,4; NE]	NE [NE; NE]	NE [12,8; NE]
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 12	55,8 [44,1; 66,1]	75,0 [52,6; 87,9]	60,4 [50,2; 69,2]
Monat 15	52,4 [40,4; 63,0]	75,0 [52,6; 87,9]	57,5 [46,9; 66,7]
Monat 18	45,5 [31,9; 58,2]	75,0 [52,6; 87,9]	52,2 [40,2; 62,9]

Parameter	Kohorte 1 (N = 77)	Kohorte 2 (N = 24)	Gesamt (N = 101)
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)			
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	29 (38)	14 (58)	43 (43)
KM-Median PFS [95 %-KI], Monate	5,1 [3,0; 9,1]	NE [3,7; NE]	5,9 [3,3; NE]
KM-Schätzer [95 %-KI], % Monat 12	37,0 [26,3; 47,7]	66,7 [44,3; 81,7]	44,1 [34,3; 53,5]
Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR)			
Patienten mit OR (CR + PR), n (%) [95 %-KI, Clopper-Pearson-Methode]	64 (83) [73; 91]	20 (83) [63; 95]	84 (83) [74; 90]
95 %-KI (Wilson-Methode)	73; 90	64; 93	75; 89
95 %-KI (Agresti-Coull-Methode)	73; 90	64; 94	75; 89
95 %-KI (modifizierte Jeffrey-Methode)	74; 90	65; 94	75; 89
p-Wert des Exakttests für ORR ≤ 20 %	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)			
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	29 (45)	14 (70)	43 (51)
KM-Median DOR [95 %-KI], Monate	5,0 [2,1; NE]	NE [11,1; NE]	11,1 [3,9; NE]
KM-Schätzer [95 %-KI], % Monat 12	43,6 [31,1; 55,4]	67,7 [41,3; 84,2]	48,7 [37,2; 59,4]
Mediane Dauer des Follow-ups (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95 %-KI]	11,1 [10,8; 12,1]	11,3 [11,1; 14,2]	11,3 [11,0; 12,1]
Bestes Ansprechen (Best Response, BR)			
Patienten mit CR, n (%)	41 (53)	18 (75)	59 (58)
Patienten mit PR, n (%)	23 (30)	2 (8)	25 (25)
Patienten mit SD, n (%)	8 (10)	2 (8)	10 (10)
Patienten mit PD, n (%)	4 (5)	1 (4)	5 (5)
„Nicht erhoben“, n (%)	1 (1)	1 (4)	2 (2)
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse (UEs), n (%)			
UEs	77 (100)	24 (100)	101 (100)
Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	75 (97)	23 (96)	98 (97)
UEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie	75 (97)	22 (92)	97 (96)
Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	69 (90)	19 (79)	88 (87)
UEs im Zusammenhang mit Axi-Cel	77 (100)	23 (96)	100 (99)
Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	49 (64)	15 (63)	64 (63)

Parameter	Kohorte 1 (N = 77)	Kohorte 2 (N = 24)	Gesamt (N = 101)
CRS-Ereignisse	73 (95)	21 (88)	94 (93)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	11 (14)	1 (4)	12 (12)
Neurologische Ereignisse	50 (65)	15 (63)	65 (64)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	20 (26)	9 (38)	29 (29)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), n (%)			
SUEs	41 (53)	13 (54)	54 (53)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	33 (43)	12 (50)	45 (45)
SUEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie	11 (14)	0 (0)	11 (11)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	9 (12)	0 (0)	9 (9)
SUEs im Zusammenhang mit Axi-Cel	27 (35)	9 (38)	36 (36)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	24 (31)	8 (33)	32 (32)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	19 (25)	7 (29)	26 (26)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	17 (22)	6 (25)	23 (23)
Todesfälle	38 (49)	6 (25)	44 (44)
Primäre Todesursache – UE	1 (1)	2 (8)	3 (3)
Primäre Todesursache – Progrediente Erkrankung	35 (45)	2 (8)	37 (37)
Primäre Todesursache – Andere*	2 (3)	2 (8)	4 (4)
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien [11] verwendet.			
* Die Patienten, die unter „Andere“ kodiert sind, starben nach einer Krankheitsprogression und anschließender Antikrebs-Therapie.			
N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); OR = Objective Response (objektives Ansprechen); CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); PR = Partial Response (partielleres Ansprechen); DOR = Duration of Response (Dauer des Ansprechens); BR = Best Response (bestes Ansprechen); SD = Stable Disease (stabile Erkrankung); PD = Progressive Disease (progrediente Erkrankung); (S)UE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group			

Mortalität

Die Mortalität wurde basierend auf dem OS ausgewertet. Das OS ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von Axi-Cel und dem Tod jeglicher Ursache. Für die Studie ZUMA-1 betragen die KM-Schätzer für das OS zu Monat 12, 15 bzw. 18 60,4 %, 57,5 % bzw. 52,2 % für die gepoolte Analyse der mITT-Population. Für Kohorte 1 alleine betragen die entsprechenden Werte 55,8 %, 52,4 % bzw. 45,5 %. In Kohorte 2 zeigten sich KM-Schätzer für das OS von 75,0 %, 75,0 % bzw. 75,0 %. Die mediane Dauer des OS wurde für die gepoolte Analyse der mITT-Population bisher nicht erreicht. Für Kohorte 1 lag die mediane Dauer bei 15,4 Monaten (95 %-KI: [10,4; NE]). Die derzeit zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben zeigen, dass nach 18 Monaten insgesamt über 50 % der Patienten der mITT-Population am Leben sind. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben liegen noch nicht vor.

Morbidität

Zur Bewertung der Morbidität wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte herangezogen: PFS, ORR, DOR sowie BR.

Progressionsfreies Überleben

Die Schätzungen für den Anteil der Patienten mit einem PFS zu Monat 12 betrug 44,1 % in der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets. Für Kohorte 1 lag dieser Wert bei 37,0 % und für Kohorte 2 bei 66,7 %. Die mediane Dauer des PFS betrug für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets 5,9 Monate. Die mediane Dauer des PFS betrug für Kohorte 1 5,1 Monate. Für Kohorte 2 wurde die mediane Dauer des PFS noch nicht erreicht.

Objektive Ansprechrate

Die ORR basierte auf der Beurteilung durch den Prüfarzt gemäß der IWG 2007 Kriterien im mITT-Analyse-Set. In der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets betrug die ORR nach 18 Monaten 83 % (84/101 Patienten). Auch für die Einzelauswertungen der Kohorten 1 und 2 betrug die ORR jeweils 83 %. Somit war das Ansprechen über die Kohorten hinweg konsistent und unabhängig von der Art der Auswertung. Vier von fünf Patienten zeigten ein Ansprechen auf die Behandlung mit Axi-Cel.

Dauer des Ansprechens

Die mediane DOR für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets betrug 11,1 Monate (95 %-KI: [3,9; NE]) mit einer medianen Follow-up-Dauer von 11,3 Monaten (95 %-KI: [11,0; 12,1]). In Kohorte 1 zeigte sich eine mediane DOR von 5,0 Monaten (95 %-KI: [2,1; NE]) mit einer medianen Follow-up-Dauer von 11,1 Monaten (95 %-KI: [10,8; 12,1]). Für Kohorte 2 war die mediane DOR noch nicht erreicht (95 %-KI: [11,1; NE]). Die mediane Follow-up-Dauer betrug 11,3 Monaten (95 %-KI: [11,1; 14,2]). Der KM-Schätzer des Anteils der Patienten mit einem Ansprechen zu Monat 12 lag bei 48,7 % für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets. Es zeigt sich somit erwartungsgemäß ein ähnliches Bild für die DOR wie bereits für das OS.

Bestes Ansprechen

In der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets der inferenzstatistischen Analyse betrug der Anteil der Patienten mit CR 58 % (59/101 Patienten) und mit PR 25 % (25/101 Patienten). Für Kohorte 1 lag der Anteil an Patienten mit CR bei 53 % (41/77 Patienten) und derjenige für Patienten mit PR bei 30 % (23/77 Patienten). In Kohorte 2 zeigten sich entsprechende Anteile für CR bzw. PR von 75 % (18/24 Patienten) bzw. 8 % (2/24 Patienten). Für 2 Patienten (2 %) wurde als bestes Ansprechen „nicht erhoben“ ermittelt, da diese Patienten bereits vor der ersten Krankheitsbeurteilung verstorben sind. Für alle Datenerhebungen lässt sich festhalten, dass der Anteil an Patienten mit einer CR höher ist als derjenige an Patienten mit einer PR.

Sicherheit

Innerhalb eines Zeitraums von bis zu 18 Monaten nach Erhalt der Infusion von Axi-Cel erlebten alle Patienten (100 %) mindestens ein UE. Insgesamt zeigten 75 Patienten (von 77 Patienten, 97 %) in Kohorte 1, 23 Patienten (von 24 Patienten, 96 %) in Kohorte 2 bzw. 98 Patienten (von 101 Patienten, 97 %) im gesamten mITT-Analyse-Set UEs vom Grad 3 oder höher. Die Häufigkeit von SUEs war vergleichbar zwischen Kohorte 1 (53 %), Kohorte 2 (54 %) und dem gesamten mITT-Analyse-Set (53 %). Im Zusammenhang mit Axi-Cel stehende UEs vom Grad 3 oder höher wurden bei 49 Patienten (64 %) in Kohorte 1, bei 15 Patienten (63 %) bzw. bei 64 Patienten (63 %) des gesamten mITT-Analyse-Sets beobachtet. Für SUEs im Zusammenhang mit der Behandlung mit Axi-Cel vom Grad 3 oder höher ergaben sich folgende Werte: Entsprechende Ereignisse traten in Kohorte 1 bei 24 Patienten (31 %), in Kohorte 2 bei 8 Patienten (33 %) und in Bezug auf das gesamte mITT-Analyse-Set bei 32 Patienten (32 %) auf. Diese Daten zeigen insgesamt, dass das Sicherheitsprofil für Patienten der beiden Kohorten vergleichbar ist. Bezüglich der identifizierten sowie potenziellen Risiken zeigten sich die im Rahmen einer Anti-CD19-Immuntherapie zu erwartenden Ergebnisse.

Insgesamt verstarben in der Studie ZUMA-1 44 Patienten, die mit Axi-Cel behandelt wurden, die überwiegende Mehrheit davon (41 Patienten) aufgrund einer Krankheitsprogression oder aufgrund einer Krankheitsprogression und anschließender Antikrebs-Therapie.

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

Subgruppen

Im Fall der Zulassungsstudie ZUMA-1 erlaubt das Fehlen einer Kontrollgruppe keine Identifikation von möglichen Effektmodifikatoren. Die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen haben daher lediglich informativen Charakter.

SCHOLAR-1

Bei SCHOLAR-1 handelt es sich um eine retrospektive, auf Patientenebene gepoolte Analyse zur Untersuchung der Ansprechraten und des OS bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem NHL. Spezifisch wurden hierbei Patienten mit den Entitäten DLBCL, PMBCL sowie TFL betrachtet.

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten folgt in Tabelle 4-137.

Tabelle 4-137: Zusammenfassung der Ergebnisse der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 (ohne primär refraktäre Patienten)

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)					
<i>Überlebensstatus zum letzten Follow-up</i>					
n	122	84	53	165	424
Noch am Leben (zensiert), n (%)	27 (22,1)	12 (14,3)	4 (7,5)	19 (11,5)	62 (14,6)
Verstorben, n (%)	95 (77,9)	72 (85,7)	49 (92,5)	146 (88,5)	362 (85,4)
<i>Kaplan-Meier-Schätzer</i>					
Monat 6 [95 %-KI]	0,54 [0,45; 0,62]	0,50 [0,39; 0,60]	0,34 [0,22; 0,47]	0,54 [0,46; 0,62]	0,51 [0,46; 0,56]
Monat 12 [95 %-KI]	0,31 [0,23; 0,40]	0,31 [0,21; 0,41]	0,15 [0,07; 0,25]	0,28 [0,21; 0,35]	0,28 [0,24; 0,32]
Monat 24 [95 %-KI]	0,24 [0,16; 0,32]	0,17 [0,10; 0,26]	0,06 [0,02; 0,15]	0,17 [0,12; 0,24]	0,18 [0,14; 0,22]
Median [95 %-KI] (Monate)	6,4 [5,2; 9,1]	5,9 [3,9; 8,5]	4,7 [4,0; 5,6]	6,6 [5,7; 7,8]	6,1 [5,4; 6,7]
Objektive Ansprechraten (Objective Response Rate, ORR)					
<i>Ansprechraten auf nachfolgende Therapie¹</i>					
n	122	5	62	165	354
Responder, n (%)	48 (39,3)	1 (20)	16 (25,8)	33 (20)	98 (27,7)
95 %-KI	[30,6; 48,6]	[0,5; 71,6]	[15,5; 38,5]	[14,2; 26,9]	[23,1; 32,7]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					27,4 [18,1; 39,2]

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
<i>CR auf nachfolgende Therapie¹</i>					
n	122	5	62	165	354
Responder, n (%)	25 (20,5)	1 (20)	4 (6,5)	11 (6,7)	41 (11,6)
95 %-KI	[13,7; 28,7]	[0,5; 71,6]	[1,8; 15,7]	[3,4; 11,6]	[8,4; 15,4]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					11,0 [5,2; 21,7]
<i>PR auf nachfolgende Therapie¹</i>					
n	122	5	62	165	354
Responder, n (%)	23 (18,9)	0 (0)	12 (19,4)	22 (13,3)	57 (16,1)
95 %-KI	[12,3; 26,9]	[0; 52,2]	[10,4; 31,4]	[8,5; 19,5]	[12,4; 20,4]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					16,2 [12,4; 20,8]
¹ Erste Therapie nach der qualifizierenden Feststellung der Therapierefraktärität oder Rezidiv nach Transplantation N = Anzahl der Patienten, welche die Kriterien des SCHOLAR-Evaluable-Sets erfüllen (ohne primär refraktäre Patienten); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; KI = Konfidenzintervall; ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrates); CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); PR = Partial Response (partielleres Ansprechen)					

Gesamtüberleben

Das mediane OS betrug 6,1 Monate mit 6-, 12- bzw. 24-Monats-Überlebensraten von 51 %, 28 % bzw. 18 %.

Objektive Ansprechrates

Insgesamt sprachen 98 Patienten von 354 Patienten auf eine Therapie ihrer refraktären/rezidierten Erkrankung an. Der DerSimonian-Laird-Schätzer der Ansprechrates betrug 27,4 % (95 %-KI: [18,1; 39,2]).

Subgruppen

Im Fall der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1 erlaubt das Fehlen einer Kontrollgruppe keine Identifikation von möglichen Effektmodifikatoren. Die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen haben daher lediglich informativen Charakter.

Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1

Gesamtüberleben

Die standardisierten Ratios der 3-, 6-, 12- bzw. 18-Monats-Überlebensraten betragen 1,54 (95 %-KI: [1,41; 1,71]), 2,09 (95 %-KI: [1,77; 2,47]), 3,30 (95 %-KI: [2,55; 5,32]) bzw. 3,81 (95 %-KI: [2,81; 5,35]). Das Hazard Ratio des nach den präspezifizierten Kovariaten stratifizierten Cox-Modells lag bei 0,26 (95 %-KI: [0,19; 0,37]). Das Mortalitätsrisiko ist somit unter der Behandlung mit Axi-Cel um 74 % reduziert. Der zugehörige p-Wert war signifikant und lag bei $p < 0,0001$. Es zeigt sich ein dramatischer Unterschied und deutlicher Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens für die mit Axi-Cel behandelten Patienten im Vergleich zu der externen Kontrollgruppe. Für den historischen Vergleich der Studie ZUMA-1 und der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 konnte die standardisierte Differenz des medianen Gesamtüberlebens nicht bestimmt werden, da das mediane Gesamtüberleben in ZUMA-1 noch nicht erreicht war.

Objektive Ansprechrate

Bei dem historischen Vergleich der Studie ZUMA-1 und der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 zeigt sich ein Anstieg um das 3-Fache (ORR) bzw. um das 8-Fache (CR) hinsichtlich der Ansprechraten für Patienten in ZUMA-1. Die Odds Ratios für das ORR bzw. CR betragen 8,12 (95 %-KI: [4,77; 14,10]) bzw. 10,73 (95 %-KI: [6,26; 18,35]) mit einem signifikanten p-Wert von jeweils $p < 0,0001$. Die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen ist für die mit Axi-Cel behandelten Patienten somit um ein Vielfaches höher als für die externe Kontrollgruppe.

Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SLR

Vergleich ZUMA-1 vs. Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel

Gesamtüberleben

Hinsichtlich des OS zeigt die Behandlung mit Axi-Cel bei Patienten nach zwei systemischen Therapien einen erheblichen Vorteil gegenüber den bisher zugelassenen Therapien. So betrug der Anteil überlebender Patienten nach einem Jahr in der Studie von Eyre *et al.* lediglich 15,6 % [18], wohingegen unter der Behandlung mit Axi-Cel 60,4 % der Patienten nach einem Jahr noch am Leben waren (RR = 0,47; 95 %-KI: [0,36; 0,61]; $p < 0,0001$).

Progressionsfreies Überleben

Das PFS ein Jahr nach der Behandlung mit Axi-Cel betrug 44,6 % im Vergleich zu 5,6 % bei Patienten aus der Studie von Eyre *et al.* [18]. Das relative Risiko beträgt 0,59 (95 %-KI: [0,49; 0,70]; $p < 0,0001$).

Objektive Ansprechrate

Die ORR betrug bei mit Axi-Cel behandelten Patienten 83,2 % im Vergleich zu 43,1 % (fixed effects model) bzw. 47,9 % (random effects model) bei Patienten aus der Meta-Analyse der sechs eingeschlossenen Studien (Aurer *et al.* [15], Eyre *et al.* [18], Olivieri *et al.* [23], Pan *et al.* [24], Pettengell *et al.* [25] und Wilder *et al.* [28]). Das relative Risiko beträgt 0,32 (random effects model; 95 %-KI: [0,21; 0,51]; $p < 0,0001$).

Vollständiges Ansprechen

Das CR in ZUMA-1 beträgt 58,4 % im Vergleich zu 23,7 % (fixed effects model) bzw. 25,9 % (random effects model) bei Patienten aus der Meta-Analyse mit fünf eingeschlossenen Studien (Eyre *et al.* [18], Olivieri *et al.* [23], Pan *et al.* [24], Pettengell *et al.* [25] und Wilder *et al.* [28]). Das relative Risiko beträgt 0,56 (random effects model; 95 %-KI: [0,44; 0,71]; $p < 0,0001$).

Der historische Vergleich zwischen ZUMA-1 und den in der systematischen Literaturrecherche eingeschlossenen Studien zu bisher in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln belegt die hohe Wirksamkeit von Axi-Cel. Patienten mit refraktärem oder rezidiertem DLBCL oder PMBCL nach zwei systemischen Therapien, die in Deutschland in-label behandelt werden, weisen gemäß der für den historischen Vergleich durchgeführten Meta-Analyse eine erheblich geringere Rate für das vollständige Ansprechen (fixed effects model: 24 %; random effects model: 26 %) als mit Axi-Cel behandelte Patienten (58 %) auf. Beim wichtigsten Endpunkt Gesamtüberleben ist der Effekt deutlich positiv ausgeprägt. So ist die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres zu versterben unter Axi-Cel um 53 % im Vergleich zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln reduziert.

Vergleich ZUMA-1 vs. allogene Stammzelltransplantation

Gesamtüberleben

Das OS betrug in ZUMA-1 nach einem Jahr 60,4 % im Vergleich zu 51,0 % (fixed effects model) bzw. 50,8 % (random effects model) bei Patienten aus der Meta-Analyse der neun eingeschlossenen Studien (Armand *et al.* [14], Avivi *et al.* [16], Bacher *et al.* [17], Fenske *et al.* [19], Ghobadi *et al.* [20], Heinzelmann *et al.* [21], Lazarus *et al.* [22], Rigacci *et al.* [26] und van Kampen *et al.* [27]). Das relative Risiko beträgt 0,80 (random effects model; 95 %-KI: [0,58; 1,11]; $p = 0,0657$).

Progressionsfreies Überleben

Das PFS in ZUMA-1 nach einem Jahr betrug 44,6 % im Vergleich zu 42,1 % (fixed effects model) bzw. 41,8 % (random effects model) bei Patienten aus der Meta-Analyse der acht eingeschlossenen Studien (Armand *et al.* [14], Avivi *et al.* [16], Bacher *et al.* [17], Fenske *et al.* [19], Ghobadi *et al.* [20], Lazarus *et al.* [22], Rigacci *et al.* [26] und van Kampen *et al.* [27]). Das relative Risiko beträgt 0,95 (random effects model; 95 %-KI: [0,80; 1,14]; $p = 0,6051$).

Mit der alloSCT steht den Patienten eine kurative Behandlungsoption zur Verfügung, die jedoch nur von Patienten in Anspruch genommen werden kann, bei denen keine Kontraindikationen oder Risikofaktoren bestehen, die gegen eine alloSCT sprechen. Patienten, die nicht für eine alloSCT in Frage kommen, können jedoch mit Axi-Cel behandelt werden. In den in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien wurden meist nur Patienten mit einer alloSCT behandelt, die auf eine der alloSCT vorangestellte Chemotherapie ein Ansprechen gezeigt haben. Die untersuchten Patienten waren demnach zumindest partiell tumorfrei. Aufgrund der unterschiedlichen Voraussetzungen für eine Behandlung und der Vorselektion von Patienten bei der alloSCT ist daher bedingt durch die Heterogenität der Patientengruppen nicht von einer statistisch signifikanten Überlegenheit von Axi-Cel gegenüber einer alloSCT auszugehen. Der dargestellte Vergleich für OS zeigt jedoch einen numerischen Vorteil für Axi-Cel, obwohl mit Axi-Cel behandelte Patienten eine nachweisbare Tumorlast im Vergleich zu Patienten mit einem partiellen oder vollständigen Ansprechen auf eine Vorbehandlung vor einer alloSCT aufweisen.

Die patientenrelevanten Ergebnisse, die für Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie erzielt werden, sind als dramatisch anzusehen. Die Vorlage historischer Vergleiche, die mit den dargestellten Endpunkten durchgeführt wurden, ist gerechtfertigt und aussagekräftig, da es sich hierbei um die einzig verfügbare Evidenz für die Behandlung von Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom ab der dritten Therapielinie handelt.

Zusammenfassende Tabelle der Studienergebnisse

Tabelle 4-138: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ZUMA-1, dem historischen Vergleich ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1 sowie dem historischen Vergleich ZUMA-1 vs. SLR für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Progressionsfreies Überleben“, „Objektive Ansprechrates“ und „Vollständiges Ansprechen“

Endpunkt	ZUMA-1 mITT gesamt	ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1	ZUMA-1 vs. SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel	ZUMA-1 vs. SLR – alloSCT
Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)				
OS nach 12 Monaten	KM-Schätzer [95 %-KI] 60,4 [50,2; 69,2]	Standardisierte Differenz/Ratio der Überlebensraten [95 %-KI] 3,30 [2,55; 4,32]	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,47 [0,36; 0,61] p-Wert < 0,0001	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,80 [0,58; 1,11] p-Wert 0,0657

Endpunkt	ZUMA-1 mITT gesamt	ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1	ZUMA-1 vs. SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel	ZUMA-1 vs. SLR – alloSCT
OS nach 18 Monaten	KM-Schätzer [95 %-KI] 52,2 [40,2; 62,9]	Standardisierte Differenz/Ratio der Überlebensraten [95 %-KI] 3,81 [2,81; 5,35]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)				
PFS nach 12 Monaten	KM-Schätzer [95 %-KI] 44,1 [34,3; 53,5]	Nicht zutreffend	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,59 [0,49; 0,70] p-Wert < 0,0001	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,95 [0,80; 1,14] p-Wert 0,6051
Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR)				
ORR nach 12 Monaten	Patienten mit OR, n (%) [95 %-KI] 84 (83) [74; 90]	Odds Ratio [95 %-KI] 8,12 [4,77; 14,10] p-Wert < 0,0001	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,32 [0,21; 0,51] p-Wert < 0,0001	Nicht zutreffend
Vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR)				
CR nach 12 Monaten	Patienten mit CR, n (%) 59 (58)	Odds Ratio [95 %-KI] 10,73 [6,26; 18,35] p-Wert < 0,0001	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,56 [0,44; 0,71] p-Wert < 0,0001	Nicht zutreffend
SLR = systematische Literaturrecherche; mITT = modified Intention to Treat; alloSCT = Allogeneic Stem Cell Transplantation (allogene Stammzelltransplantation); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); KM = Kaplan-Meier; KI = Konfidenzintervall; PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrates); OR = Objective Response (objektives Ansprechen); n = Anzahl Patienten mit Merkmal/Ereignis; CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen)				

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit § 5 Abs. 4 VerfO sowie § 5 Abs. 6 VerfO ist die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise aufgrund des Orphan Drug Status von Axicel nicht notwendig.

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.

Für die abschließende Ableitung des Zusatznutzens müssen im Fall von Axi-Cel zwei wesentliche Aspekte berücksichtigt werden: zum einen der Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit über die vorliegende Zulassungsstudie ZUMA-1, den Vergleich zwischen ZUMA-1 und der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1 sowie den Vergleich zwischen ZUMA-1 und mittels einer SLR identifizierten Studien, zum anderen die Besonderheit des hier vorliegenden Therapiekonzeptes.

Bezüglich der Wirksamkeit zeigen die mit diesem Dossier vorgelegten Daten einen deutlichen Vorteil von Axi-Cel bezüglich des Gesamtüberlebens – so war das Mortalitätsrisiko unter Axi-Cel im Vergleich zu den in SCHOLAR-1 erhobenen Daten statistisch signifikant um 74 % reduziert. Insgesamt waren nach der Therapie mit Axi-Cel nach 18 Monaten 52 % der Patienten in der Zielpopulation noch am Leben, in der SCHOLAR-1 waren es 14 % der Patienten. Der Behandlungsunterschied betrug basierend auf dem Hazard Ratio [95%-KI] 0,26 [0,19; 0,37] bei einem statistisch signifikanten p-Wert von $< 0,0001$. Diese Effekte basieren auf einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich, da es sich bei der zulassungs begründenden Studie ZUMA-1 um eine prospektive, nicht randomisierte, offene einarmige Studie handelt. Ein historischer Vergleich ist somit die best verfügbare Evidenz. Die großen Effektschätzer im Vergleich von Axi-Cel gegenüber der Salvage-Therapie zeigen einen dramatischen Effekt zugunsten von Axi-Cel. Dass das mediane Gesamtüberleben für das mITT-Analyse-Set in ZUMA-1 bisher noch nicht erreicht wurde, spricht ebenfalls für die Effektivität der Therapie. Ein Großteil der Patienten ist zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes noch am Leben (52 % nach 18 Monaten). Dies entspricht einer bisher nie dagewesenen dramatischen Verbesserung der Prognose für diese Patienten. Auch die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf die Therapie ist um ein Vielfaches und eindeutig statistisch signifikant gegenüber den in SCHOLAR-1 erhobenen Daten erhöht. So zeigten 76 % der Patienten in der Zielpopulation ein Ansprechen auf die Therapie mit Axi-Cel, 57 % der Patienten sogar ein vollständiges Ansprechen. In der SCHOLAR-1 konnte hingegen nur für 20 % der Patienten ein Ansprechen auf die jeweilige Therapie beobachtet werden, ein vollständiges Ansprechen sogar nur für 7 % der Patienten. Der Behandlungsunterschied ist basierend auf dem Odds Ratio jeweils statistisch signifikant (ORR = 8,12; 95%-KI [4,77; 14,10] bzw. ORR = 10,73; 95 %-KI [6,26; 18,35]), jeweils mit einem p-Wert $< 0,0001$, d. h. dass die Chance für das ORR bzw. CR unter der Behandlung mit Axi-Cel um das 8,12- bzw. 10,73-Fache erhöht ist im Vergleich zur Salvage-Therapie. Für die Patienten, die unter Axi-Cel in der ZUMA-1 ein vollständiges Ansprechen erreichten, spiegelt sich die enorme Wirksamkeit der Therapie auch in den Analysen zum Gesamtüberleben wider. So waren 18 Monate nach der Therapie mit Axi-Cel noch mehr als 80 % der Patienten mit CR am Leben und unter Beobachtung. Auch das IQWiG sieht bei einer großen Effektstärke hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte sowie bei Therapie mit neuartigem Wirkmechanismus, dass sich das Ausmaß des Zusatznutzens auch auf Basis einarmiger Studien und eines historischen Vergleiches bestimmen lässt. Die im historischen Vergleich beobachteten Effekte hinsichtlich der Mortalität und des Ansprechens sind auf dem Niveau von 1 % statistisch signifikant, das Odds Ratio liegt im Bereich von 8 und höher. Daher können die beobachteten Ergebnisse als dramatisch angesehen werden, da die großen Effekte nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar sind.

Für ZUMA-1 alleine zeigt sich auch ohne Vergleich mit anderen Therapien bereits, dass das Ansprechen über die Kohorten hinweg konsistent ist; unabhängig von der Auswertung bezüglich der Kohorten sprechen 4 von 5 Patienten auf die Behandlung mit Axi-Cel an.

Für den historischen Vergleich der Daten aus ZUMA-1 mit publizierten Studien zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln und alloSCT zeigen sich Ergebnisse in einem ähnlichen Ausmaß. Während das Gesamtüberleben der Patienten, die eine alloSCT erhielten, nach einem Jahr noch 51 % beträgt, ist der Wert bei den bisher in Deutschland zugelassenen Therapien mit 15,6 % deutlich niedriger. Auch im durchgeführten historischen Vergleich bestätigt sich somit die hohe Wirksamkeit von Axi-Cel. Insbesondere bei Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen oder Risikofaktoren nicht für eine alloSCT geeignet sind, hat sich mit der nun zur Verfügung stehenden Therapieoption Axi-Cel die Prognose deutlich verbessert. Die Sicherheitsdaten zeigten in der Studie ZUMA-1 die im Rahmen einer Anti-CD19-Immuntherapie zu erwartenden Ergebnisse.

Hinsichtlich des Therapiekonzeptes sind folgende Punkte mit in die Gesamtschau zur Beurteilung des Zusatznutzens einzubeziehen: Es handelt sich bei der CAR-T-Zell-Therapie um ein gänzlich neuartiges Therapiekonzept zur Behandlung maligner Erkrankungen. Die Patienten werden mit Hilfe einer auf ihren eigenen genetisch veränderten Immunzellen basierenden Therapie behandelt. So werden körpereigene Funktionen gezielt genutzt, um die bereits beschriebene, so bisher noch nicht im Rahmen einer pharmakologischen Therapie beobachtete Wirksamkeit zu erzielen.

Zusammenfassend lässt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse ein beträchtlicher Zusatznutzen für Axi-Cel für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien ableiten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-139: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Gemäß § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V und § 12 VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen von Axicel durch die Zulassung und Einstufung als „Orphan Drug“ als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht erbracht werden.

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind im Fall für Axi-Cel gemäß § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudien maßgeblich. Im Fall von Axi-Cel erfolgt die Bewertung basierend auf der Zulassungsstudie ZUMA-1 sowie der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1.

Da es sich bei den bereits erwähnten Datenerhebungen um nicht direkt vergleichende Studien handelt, muss auf indirekte Vergleiche ausgewichen werden. Adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator können nicht durchgeführt werden, da derzeit ausschließlich einarmige Studien für das zu bewertende Arzneimittel vorliegen. Daher wird im vorliegenden Nutzendossier ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich (historischer Vergleich) in Betracht gezogen.

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.

Gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit § 5 Abs. 4 VerfO sowie § 5 Abs. 6 VerfO ist die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise nicht notwendig.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

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 2006¹⁶) 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 Liste der eingeschlossenen 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).

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Tabelle 4-140: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Registereinträge [Quelle]	Studienberichte [Quelle]	Publikation [Quelle]
ZUMA-1	clinicaltrials.gov [56] ICTRP [57] EU-CTR [58] PharmNet.Bund [59]	ja [61-63]	ja [64]
SCHOLAR-1	nein	ja [65-67]	ja [68]
Armand <i>et al.</i> , 2008	nein	nein	ja [14]
Aurer <i>et al.</i> , 2002	nein	nein	ja [15]
Avivi <i>et al.</i> , 2014	nein	nein	ja [16]
Bacher <i>et al.</i> , 2012	nein	nein	ja [17]
Eyre <i>et al.</i> , 2016	nein	nein	ja [18]
Fenske <i>et al.</i> , 2016	nein	nein	ja [19]
Ghobadi <i>et al.</i> , 2015	nein	nein	ja [20]
Heinzelmann <i>et al.</i> , 2018	nein	nein	ja [21]
Lazarus <i>et al.</i> , 2010	nein	nein	ja [22]
Olivieri <i>et al.</i> , 2005	nein	nein	ja [23]
Pan <i>et al.</i> , 2002	nein	nein	ja [24]
Pettengell <i>et al.</i> , 2012	nein	nein	ja [25]
Rigacci <i>et al.</i> , 2012	nein	nein	ja [26]
van Kampen <i>et al.</i> , 2011	nein	nein	ja [27]
Wilder <i>et al.</i> , 2001	nein	nein	ja [28]

4.7 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. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation - Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3 zeta chimeric antigen receptor for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma.
2. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation - Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor for the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma.
3. European Medicines Agency (EMA) 2018. Orphan Maintenance Assessment Report Yescarta®.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. März 2018, in Kraft getreten am 05. Juli 2018.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017.
6. Wong, E. & Dickinson, M. 2012. Transformation in follicular lymphoma: biology, prognosis, and therapeutic options. *Current oncology reports*, 14, 424-32.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2014. Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom.
8. Vitolo, U., Seymour, J. F., Martelli, M., Illerhaus, G., Illidge, T., Zucca, E., Campo, E., Ladetto, M. & Committee, E. G. 2016. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 27, v91-v102.
9. Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G. A., Zelenetz, A. D. & Jaffe, E. S. 2016. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127, 2375-90.
10. European Medicines Agency (EMA) 2018. Yescarta®: EPAR - Public assessment report.
11. Cheson, B. D., Pfistner, B., Juweid, M. E., Gascoyne, R. D., Specht, L., Horning, S. J., Coiffier, B., Fisher, R. I., Hagenbeek, A., Zucca, E., Rosen, S. T., Stroobants, S., Lister, T. A., Hoppe, R. T., Dreyling, M., Tobinai, K., Vose, J. M., Connors, J. M., Federico,

- M. & Diehl, V. 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25, 579-86.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen - Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung).
 13. Cheson, B. D., Horning, S. J., Coiffier, B., Shipp, M. A., Fisher, R. I., Connors, J. M., Lister, T. A., Vose, J., Grillo-Lopez, A., Hagenbeek, A., Cabanillas, F., Klippensten, D., Hiddemann, W., Castellino, R., Harris, N. L., Armitage, J. O., Carter, W., Hoppe, R. & Canellos, G. P. 1999. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 17, 1244.
 14. Armand, P., Kim, H. T., Ho, V. T., Cutler, C. S., Koreth, J., Antin, J. H., LaCasce, A. S., Jacobsen, E. D., Fisher, D. C., Brown, J. R., Canellos, G. P., Freedman, A. S., Soiffer, R. J. & Alyea, E. P. 2008. Allogeneic Transplantation with Reduced-Intensity Conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin Lymphoma: Importance of Histology for Outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 14, 418-25.
 15. Aurer, I., Durakovic, N., Radman, I., Nemet, D., Zupancic-Salek, S., Kovacevic-Metelko, J., Bogdanic, V., Sertic, D., Mrcic, M., Mikulic, M. & Labar, B. 2002. Combination of ifosfamide, methotrexate, and etoposide (IMVP) as a salvage therapy for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: retrospective study. *Croatian medical journal*, 43, 550-4.
 16. Avivi, I., Canals, C., Vernant, J. P., Wulf, G., Nagler, A., Hermine, O., Petersen, E., Yakoub-Agha, I., Craddock, C., Schattenberg, A., Niederwieser, D., Thomson, K., Blaise, D., Attal, M., Pfreundschuh, M., Passweg, J., Russell, N., Dreger, P. & Sureda, A. 2014. Matched unrelated donor allogeneic transplantation provides comparable long-term outcome to HLA-identical sibling transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Bone marrow transplantation*, 49, 671-8.
 17. Bacher, U., Klyuchnikov, E., Le-Rademacher, J., Carreras, J., Armand, P., Bishop, M. R., Bredeson, C. N., Cairo, M. S., Fenske, T. S., Freytes, C. O., Gale, R. P., Gibson, J., Isola, L. M., Inwards, D. J., Laport, G. G., Lazarus, H. M., Maziarz, R. T., Wiernik, P. H., Schouten, H. C., Slavin, S., Smith, S. M., Vose, J. M., Waller, E. K. & Hari, P. N. 2012. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? *Blood*, 120, 4256-62.
 18. Eyre, T. A., Linton, K. M., Rohman, P., Kothari, J., Cwynarski, K., Ardeshna, K., Bailey, C., Osborne, W. L., Rowntree, C., Eden, D., Shankara, P., Eyre, D. W., Jasani, P., Chaidos, A., Collins, G. P. & Hatton, C. S. 2016. Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. *British journal of haematology*, 173, 896-904.

19. Fenske, T. S., Ahn, K. W., Graff, T. M., DiGilio, A., Bashir, Q., Kamble, R. T., Ayala, E., Bacher, U., Brammer, J. E., Cairo, M., Chen, A., Chen, Y. B., Chhabra, S., D'Souza, A., Farooq, U., Freytes, C., Ganguly, S., Hertzberg, M., Inwards, D., Jaglowski, S., Kharfan-Dabaja, M. A., Lazarus, H. M., Nathan, S., Pawarode, A., Perales, M. A., Reddy, N., Seo, S., Sureda, A., Smith, S. M. & Hamadani, M. 2016. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *British journal of haematology*, 174, 235-48.
20. Ghobadi, A., Nolley, E., Liu, J., McBride, A., Stockerl-Goldstein, K. & Cashen, A. 2015. Retrospective comparison of allogeneic vs autologous transplantation for diffuse large B-cell lymphoma with early relapse or primary induction failure. *Bone marrow transplantation*, 50, 134-6.
21. Heinzelmann, F., Bethge, W., Beelen, D. W., Stelljes, M., Dreger, P., Engelhard, M., Finke, J., Kroger, N., Holler, E., Bornhauser, M., Muller, A., Haubitz, I. & Ottinger, H. 2018. Allogeneic haematopoietic cell transplantation offers the chance of cure for patients with transformed follicular lymphoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 144, 1173-83.
22. Lazarus, H. M., Zhang, M. J., Carreras, J., Hayes-Lattin, B. M., Ataergin, A. S., Bitran, J. D., Bolwell, B. J., Freytes, C. O., Gale, R. P., Goldstein, S. C., Hale, G. A., Inwards, D. J., Klumpp, T. R., Marks, D. I., Maziarz, R. T., McCarthy, P. L., Pavlovsky, S., Rizzo, J. D., Shea, T. C., Schouten, H. C., Slavin, S., Winter, J. N., van Besien, K., Vose, J. M. & Hari, P. N. 2010. A Comparison of HLA-Identical Sibling Allogeneic versus Autologous Transplantation for Diffuse Large B Cell Lymphoma: A Report from the CIBMTR. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16, 35-45.
23. Olivieri, A., Lucesole, M., Capelli, D., Gini, G., Montanari, M., Candela, M., Troiani, E., Scortechini, I., Poloni, A. & Leoni, P. 2005. A new schedule of CHOP/Rituximab plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is an effective rescue for patients with aggressive lymphoma failing autologous stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 11, 627-36.
24. Pan, D., Moskowitz, C. H., Zelenetz, A. D., Straus, D., Kewalaramani, T., Noy, A., Qin, J., Teruya-Feldstein, J. & Portlock, C. S. 2002. Rituximab for aggressive non-Hodgkin's lymphomas relapsing after or refractory to autologous stem cell transplantation. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 8, 371-6.
25. Pettengell, R., Coiffier, B., Narayanan, G., de Mendoza, F. H., Digumarti, R., Gomez, H., Zinzani, P. L., Schiller, G., Rizzieri, D., Boland, G., Cernohous, P., Wang, L., Kuepfer, C., Gorbachevsky, I. & Singer, J. W. 2012. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *The Lancet. Oncology*, 13, 696-706.
26. Rigacci, L., Puccini, B., Doderio, A., Iacopino, P., Castagna, L., Bramanti, S., Ciceri, F., Fanin, R., Rambaldi, A., Falda, M., Milone, G., Guidi, S., Martelli, M. F., Mazza, P., Oneto, R. & Bosi, A. 2012. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in

- patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Annals of hematology*, 91, 931-9.
27. van Kampen, R. J., Canals, C., Schouten, H. C., Nagler, A., Thomson, K. J., Vernant, J. P., Buzyn, A., Boogaerts, M. A., Luan, J. J., Maury, S., Milpied, N. J., Jouet, J. P., Ossenkoppele, G. J. & Sureda, A. 2011. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29, 1342-8.
 28. Wilder, D. D., Ogden, J. L. & Jain, V. K. 2001. A multicenter trial of infusional etoposide, doxorubicin, and vincristine with cyclophosphamide and prednisone (EPOCH) in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical lymphoma*, 1, 285-92.
 29. Tilly, H., Gomes da Silva, M., Vitolo, U., Jack, A., Meignan, M., Lopez-Guillermo, A., Walewski, J., Andre, M., Johnson, P. W., Pfreundschuh, M., Ladetto, M. & Committee, E. G. 2015. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 26 Suppl 5, v116-25.
 30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-8-168.
 31. Herschbach, P., Keller, M., Knight, L., Brandl, T., Huber, B., Henrich, G. & Marten-Mittag, B. 2004. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*, 91, 504-11.
 32. Dabisch, I., Dethling, J., Dintsios, C.-M., Drechsler, M., Kalanovic, D., Kaskel, P., Langer, F., Ruof, J., Ruppert, T. & Wirth, D. 2014. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health economics review*, 4, 2.
 33. European Medicines Agency (EMA) 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.
 34. Food and Drug Administration (FDA) 2007. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics.
 35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Wirkstoff Ribociclib.
 36. National Cancer Institute (NCI) 2017. Feelings and Cancer [Online]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings> [Zugriff am 25.07.2018].
 37. Canadian Cancer Society (CCS) 2018. Emotions and cancer [Online]. Verfügbar unter: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-journey/recently-diagnosed/emotions-and-cancer/?region=on#stress> [Zugriff am 25.07.2018].

38. National Cancer Institute (NCI) 2014. When Cancer Returns.
39. Wozniak, K. & Izycki, D. 2014. Cancer: a family at risk. *Przegląd menopauzalny = Menopause review*, 13, 253-61.
40. Lee, D. W., Gardner, R., Porter, D. L., Louis, C. U., Ahmed, N., Jensen, M., Grupp, S. A. & Mackall, C. L. 2014. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*, 124, 188-95.
41. Bouabdallah, K., Furst, S., Asselineau, J., Chevalier, P., Tournilhac, O., Ceballos, P., Vigouroux, S., Tabrizi, R., Doussau, A., Bouabdallah, R., Mohty, M., Le Gouill, S., Blaise, D. & Milpied, N. 2015. 90Y-ibritumomab tiuxetan, fludarabine, busulfan and antithymocyte globulin reduced-intensity allogeneic transplant conditioning for patients with advanced and high-risk B-cell lymphomas. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 26, 193-8.
42. Doderio, A., Patriarca, F., Milone, G., Sarina, B., Miceli, R., Iori, A., Barretta, F., Terruzzi, E., Mussetti, A., Pini, M., Bosi, A., Dominietto, A., Cascavilla, N., Onida, F., Narni, F., Farina, L., Rambaldi, A. & Corradini, P. 2017. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed/Refractory B Cell Lymphomas: Results of a Multicenter Phase II Prospective Trial including Rituximab in the Reduced-Intensity Conditioning Regimen. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 23, 1102-9.
43. Doocey, R. T., Toze, C. L., Connors, J. M., Nevill, T. J., Gascoyne, R. D., Barnett, M. J., Forrest, D. L., Hogge, D. E., Lavoie, J. C., Nantel, S. H., Shepherd, J. D., Sutherland, H. J., Voss, N. J., Smith, C. A. & Song, K. W. 2005. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. *British journal of haematology*, 131, 223-30.
44. Gopal, A. K., Guthrie, K. A., Rajendran, J., Pagel, J. M., Oliveira, G., Maloney, D. G., Matesan, M. C., Storb, R. F. & Press, O. W. 2011. (9)(0)Y-Ibritumomab tiuxetan, fludarabine, and TBI-based nonmyeloablative allogeneic transplantation conditioning for patients with persistent high-risk B-cell lymphoma. *Blood*, 118, 1132-9.
45. Hamadani, M., Awan, F. T., Elder, P., Lin, T. S., Porcu, P., Benson, D. M., Blum, K. A. & Devine, S. M. 2008. Feasibility of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma undergoing transformation to diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 49, 1893-8.
46. Hamadani, M., Benson Jr, D. M., Hofmeister, C. C., Elder, P., Blum, W., Porcu, P., Garzon, R., Blum, K. A., Lin, T. S., Marcucci, G. & Devine, S. M. 2009. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients with Relapsed Chemorefractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15, 547-53.
47. Kawashima, I., Inamoto, Y., Maeshima, A. M., Nomoto, J., Tajima, K., Honda, T., Shichijo, T., Kawajiri, A., Takemura, T., Onishi, A., Ito, A., Tanaka, T., Fuji, S., Kurosawa, S., Kim, S. W., Maruyama, D., Tobinai, K., Kobayashi, Y. & Fukuda, T. 2017. Double-Expressor Lymphoma Is Associated with Poor Outcomes after

Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*.

48. Kim, J. W., Kim, S. W., Tada, K., Fukuda, T., Lee, J. H., Lee, J. J., Kwon, J. H., Bang, S. M., Kim, I., Yoon, S. S., Lee, J. S. & Park, S. 2014. Allogeneic stem cell transplantation in patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma who experienced relapse or progression after autologous stem cell transplantation: A Korea-Japan collaborative study. *Annals of hematology*, 93, 1345-51.
49. Lazarevic, V., Remberger, M., Hgglund, H., Juliusson, G., Omar, H., Halböök, H., Kimby, E., Malm, C., Wahlin, A. & Johansson, J. E. 2012. Long-term survival after allogeneic stem cell transplant for relapsed large B cell lymphomas: A retrospective study. *Leukemia and Lymphoma*, 53, 503-5.
50. Picleanu, A. M., Novelli, S., Monter, A., Garcia-Cadenas, I., Caballero, A. C., Martino, R., Esquirol, A., Briones, J. & Sierra, J. 2017. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphomas: a retrospective analysis of 77 cases. *Annals of hematology*, 96, 787-96.
51. Rezvani, A. R., Norasetthada, L., Gooley, T., Sorrow, M., Bouvier, M. E., Sahebi, F., Agura, E., Chauncey, T., Maziarz, R. T., Maris, M., Shizuru, J., Bruno, B., Bredeson, C., Lange, T., Yeager, A., Sandmaier, B. M., Storb, R. F. & Maloney, D. G. 2008. Non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre experience. *British journal of haematology*, 143, 395-403.
52. Robinson, S. P., Boumendil, A., Finel, H., Blaise, D., Poire, X., Nicolas-Virelizier, E., Or, R., Malladi, R., Corby, A., Fornecker, L., Caballero, D., Pohlreich, D., Nagler, A., Thieblemont, C., Finke, J., Bachy, E., Vincent, L., Schroyens, W., Schouten, H. & Dreger, P. 2016. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone marrow transplantation*, 51, 365-71.
53. Tada, K., Kim, S. W., Asakura, Y., Hiramoto, N., Yakushijin, K., Kurosawa, S., Tajima, K., Mori, S., Heike, Y., Tanosaki, R., Maeshima, A. M., Taniguchi, H., Furuta, K., Kagami, Y., Matsuno, Y., Tobinai, K., Takaue, Y. & Fukuda, T. 2012. Comparison of outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma associated with follicular lymphoma, or de novo diffuse large B-cell lymphoma. *American journal of hematology*, 87, 770-5.
54. Thomson, K. J., Morris, E. C., Bloor, A., Cook, G., Milligan, D., Parker, A., Clark, F., Yung, L., Linch, D. C., Chakraverty, R., Peggs, K. S. & Mackinnon, S. 2009. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 426-32.
55. Wirk, B., Fenske, T. S., Hamadani, M., Zhang, M. J., Hu, Z. H., Akpek, G., Aljurf, M. D., Armand, P., Ayala, E., Bachanova, V., Bolwell, B., Cairo, M. S., Cashen, A., Chen,

- Y. B., Costa, L. J., Farhan, S., Freytes, C. O., Gajewski, J. L., Gibson, J., Hale, G. A., Holmberg, L. A., Hsu, J. W., Inwards, D. J., Kamble, R. T., Maharaj, D., Maziarz, R. T., Munker, R., Nath, R., Reddy, N. M., Reeder, C. B., Rizzieri, D. A., Sauter, C. S., Savani, B. N., Schouten, H. C., Sureda, A., Vose, J. M., Waller, E. K., Wiernik, P. H., Gale, R. P., Burns, L. J. & Saber, W. 2014. Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation for Diffuse Large B Cell Lymphoma Transformed from Follicular Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 20, 951-9.
56. Kite A Gilead Company 2015. A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348216>.
57. Kite, A. G. C. P. s. 2015. A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1). *Nct02348216*. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02348216>.
58. Kite Pharma, I. 2016. 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). 2015-005007-86. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86.
59. Anonymous 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). 2015-005007-86.
60. Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute 2018. Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Fludarabine, Radiation Therapy, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00119392>.
61. Kite Pharma 2017. Clinical Study Report - KTE-C19-101 - A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating The Safety And Efficacy Of KTE-C19 In Subjects With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1).
62. Kite Pharma 2018. 12-Month Follow-Up Analysis of ZUMA-1 Cohorts 1 and 2 Addendum to Module 5.3.5.1 ZUMA-1 Clinical Study Report: KTE-C19-101 A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1).
63. Kite Pharma 2018. G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung ZUMA-1.
64. Neelapu, S. S., Locke, F. L., Bartlett, N. L., Lekakis, L. J., Miklos, D. B., Jacobson, C. A., Braunschweig, I., Oluwole, O. O., Siddiqi, T., Lin, Y., Timmerman, J. M., Stiff, P. J., Friedberg, J. W., Flinn, I. W., Goy, A., Hill, B. T., Smith, M. R., Deol, A., Farooq, U., McSweeney, P., Munoz, J., Avivi, I., Castro, J. E., Westin, J. R., Chavez, J. C., Ghobadi, A., Komanduri, K. V., Levy, R., Jacobsen, E. D., Witzig, T. E., Reagan, P., Bot, A., Rossi, J., Navale, L., Jiang, Y., Aycock, J., Elias, M., Chang, D., Wiecek, J. & Go, W. Y. 2017. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*.

65. Kite Pharma 2017. SCHOLAR-1 Technical Report: Outcomes in Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: Results from the International SCHOLAR-1 Study.
66. Kite Pharma 2018. Outcomes in Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: Results from the International SCHOLAR-1 Study: Technical Report Addendum.
67. Kite Pharma 2018. G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung SCHOLAR-1.
68. Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J., Westin, J., Link, B. K., Hay, A., Cerhan, J. R., Zhu, L., Boussetta, S., Feng, L., Maurer, M. J., Navale, L., Wiecek, J., Go, W. Y. & Gisselbrecht, C. 2017. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*, 130, 1800-8.
69. Clopper, C. J. & Pearson, E. S. 1934. The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial. *Biometrika*, 26, 404-13.
70. R Core Team 2008. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing.
71. Schwarzer, G. 2007. *meta: An R Package for Meta-Analysis*.
72. Brown, L. D., Cai, T. T. & DasGupta, A. 2001. Interval estimation for a binomial proportion. *Statistical science*, 101-17.
73. Topp, M. S., Gokbuget, N., Stein, A. S., Zugmaier, G., O'Brien, S., Bargou, R. C., Dombret, H., Fielding, A. K., Heffner, L., Larson, R. A., Neumann, S., Foa, R., Litzow, M., Ribera, J. M., Rambaldi, A., Schiller, G., Bruggemann, M., Horst, H. A., Holland, C., Jia, C., Maniar, T., Huber, B., Nagorsen, D., Forman, S. J. & Kantarjian, H. M. 2015. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet. Oncology*, 16, 57-66.
74. Tward, J. D., Wendland, M. M., Shrieve, D. C., Szabo, A. & Gaffney, D. K. 2006. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, 107, 108-15.
75. Smeland, K. B., Kiserud, C. E., Lauritzsen, G. F., Blystad, A. K., Fagerli, U. M., Falk, R. S., Fluge, O., Fossa, A., Kolstad, A., Loge, J. H., Maisenholder, M., Ostenstad, B., Kvaloy, S. & Holte, H. 2016. A national study on conditional survival, excess mortality and second cancer after high dose therapy with autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *British journal of haematology*, 173, 432-43.
76. Atkinson, M. A., Bowman, M. A., Kao, K. J., Campbell, L., Dush, P. J., Shah, S. C., Simell, O. & Maclaren, N. K. 1993. Lack of immune responsiveness to bovine serum albumin in insulin-dependent diabetes. *The New England journal of medicine*, 329, 1853-8.

77. Mogue, T., Li, J., Coburn, J. & Kuter, D. J. 2005. IgG antibodies against bovine serum albumin in humans--their prevalence and response to exposure to bovine serum albumin. *Journal of immunological methods*, 300, 1-11.

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	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ 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	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	25.09.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Handbook sen/pre-max.	
Zeile	Suche	Treffer
#1	KTE-C19 OR Axicabtagene ciloleucel OR YESCARTA	21
#2	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	1087292
#3	#1 AND #2	2

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	25.09.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Treffer aus der Kategorie "Trials"	
Zeile	Suche	Treffer
#1	KTE-C19 or Axicabtagene ciloleucel or YESCARTA	24

All results	24
Cochrane Reviews	0
Other Reviews	0
Trials	24
Methods Studies	0
Technology Assessment	0
Economic Evaluations	0
Cochrane Groups	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	25.09.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Wong sen/pre-max.	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'kte-c19' OR 'Axicabtagene ciloleucel' OR 'Axicabtagene ciloleucel'/exp OR yescarta	143
#2	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	1573210
#3	#1 AND #2	7

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	21.08.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	PubMed-Filter "Clinical Study"	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Bleomycin[Mesh] OR Bleomycin[tiab]	19072
#2	Cyclophosphamide[Mesh] OR Cyclophosphamide[tiab]	69964
#3	Cytarabine[Mesh] OR Cytarabine[tiab]	16549
#4	Doxorubicin[Mesh] OR Doxorubicin[tiab]	65594
#5	Etoposide[Mesh] OR Etoposide[tiab]	24027
#6	Ifosfamide[Mesh] OR Ifosfamide[tiab]	6841
#7	Methotrexate[Mesh] OR Methotrexate[tiab]	50471
#8	Mitoxantrone[Mesh] OR Mitoxantrone[tiab]	5961
#9	Pixantrone[Supplementary Concept] OR Pixantrone[tiab]	90
#10	Prednisolone[Mesh] OR Prednisolone[tiab]	59863
#11	Prednisone[Mesh] OR Prednisone[tiab]	50574
#12	Rituximab[Mesh] OR Rituximab[tiab]	19714
#13	Trofosfamide[Supplementary Concept] OR Trofosfamide[tiab]	144
#14	Vinblastine[Mesh] OR Vinblastine[tiab]	15909
#15	Vincristine[Mesh] OR Vincristine[tiab]	29760
#16	Vindesine[Mesh] OR Vindesine[tiab]	1821
#17	"EPOCH protocol"[Supplementary Concept] OR EPOCH[tiab]	3582
#18	"CEOP protocol 1"[Supplementary Concept] OR CEOP[tiab]	131
#19	"DHAP protocol"[Supplementary Concept] OR DHAP[tiab]	665
#20	#12 AND #19	61
#21	Dexamethasone[Mesh] OR Dexamethasone[tiab]	67163
#22	Cisplatin[Mesh] OR Cisplatin[tiab]	68869
#23	#3 AND #12 AND #21 AND #22	61
#24	"R-DHAP"[tiab] OR RDHAP[tiab] OR "DHAP-R"[tiab] OR DHAPR[tiab]	41
#25	"ICE protocol 3"[Supplementary Concept] OR ICE[tiab]	28165
#26	#12 AND #25	45
#27	Carboplatin[Mesh] OR Carboplatin[tiab]	16094
#28	#5 AND #6 AND #12 AND #27	53
#29	"R-ICE"[tiab] OR RICE[tiab] OR "ICE-R"[tiab] OR ICER[tiab]	48753
#30	"gemcitabine-oxaliplatin regimen"[Supplementary Concept] OR GemOx[tiab]	149
#31	#12 AND #30	11
#32	gemcitabine[Supplementary Concept] OR gemcitabine[tiab]	14898

#33	oxaliplatin[Supplementary Concept] OR oxaliplatin[tiab]	9834
#34	#12 AND #32 AND #33	14
#35	"R-GemOx"[tiab] OR RGemOx[tiab] OR "GemOx-R"[tiab] OR GemOxR[tiab]	6
#36	"ESAP protocol"[Supplementary Concept] OR ESHAP[tiab]	166
#37	#12 AND #36	35
#38	Methylprednisolone[Mesh] OR Methylprednisolone[tiab]	24670
#39	#3 AND #5 AND #12 AND #22 AND #38	25
#40	"R-ESHAP"[tiab] OR RESHAP[tiab] OR "ESHAP-R"[tiab] OR "ESHAPR"[tiab]	12
#41	"ASHAP protocol"[Supplementary Concept] OR ASHAP[tiab]	11
#42	#12 AND #41	1
#43	#3 AND #4 AND #12 AND #22 AND #38	12
#44	"R-ASHAP"[tiab] OR RASHAP[tiab] OR "ASHAP-R"[tiab] OR ASHAPR[tiab]	0
#45	GDP protocol[Supplementary Concept] OR GDP[tiab]	13660
#46	#12 AND #45	14
#47	#12 AND #21 AND #22 AND #32	11
#48	"R-GDP"[tiab] OR RGDP[tiab] OR "GDP-R"[tiab] OR GDP[tiab]	43
#49	KTE-C19[tiab] OR Axicabtagene ciloleucel[tiab]	15
#50	autotransplant*[tiab] OR autologous[tiab] OR autograft*[tiab] OR autoSCT[tiab] OR auto-SCT[tiab] OR ASCT[tiab]	98759
#51	allogenic[tiab] OR allogeneic[tiab] OR alloSCT[tiab] OR allo-SCT[tiab]	63043
#52	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #20 OR #23 OR #24 OR #26 OR #28 OR #29 OR #31 OR #34 OR #35 OR #37 OR #39 OR #40 OR #42 OR #43 OR #44 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	498889
#53	"Lymphoma, B-Cell"[Mesh]	45679
#54	(large[tiab] OR mediastinal[tiab]) AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]	25845
#55	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND Lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]	5723
#56	"high grade B-cell lymphoma*"[tiab]	242
#57	(transformed[tiab] AND follicul*[tiab] AND Lymphom*[tiab]) OR "Transformed Follicular Lymphoma"[tiab]	447
#58	"primary mediastinal B-cell lymphoma"[tiab]	203
#59	PMBCL[tiab] OR DLBCL[tiab] OR TFL[tiab]	6199
#60	#53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59	61838
#61	#52 AND #60	11260
#62	#61 Filters: Clinical Study	1264

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	21.08.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Treffer aus der Kategorie "Trials"	
Zeile	Suche	Treffer

#1	MeSH descriptor: [Bleomycin] explode all trees	827
#2	Bleomycin:ti,ab	1092
#3	#1 or #2	1354
#4	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	4940
#5	Cyclophosphamide:ti,ab	7838
#6	#4 or #5	9551
#7	MESH descriptor: [Cytarabine] explode all trees	1163
#8	Cytarabine:ti,ab	1422
#9	#7 or #8	2060
#10	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	4295
#11	Doxorubicin:ti,ab	4326
#12	#10 or #11	6622
#13	MeSH descriptor: [Etoposide] explode all trees	1580
#14	Etoposide:ti,ab	2589
#15	#13 or #14	3040
#16	MeSH descriptor: [Ifosfamide] explode all trees	510
#17	Ifosfamide:ti,ab	939
#18	#16 or #17	1046
#19	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	3646
#20	Methotrexate:ti,ab	6841
#21	#19 or #20	7622
#22	Pixantrone:ti,ab	32
#23	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	4374
#24	Prednisolone:ti,ab	3824
#25	#23 or #24	6528
#26	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	3599
#27	Prednisone:ti,ab	5780
#28	#26 or #27	7057
#29	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	900
#30	Rituximab:ti,ab	3059
#31	#29 or #30	3149
#32	Trofosfamide:ti,ab	14
#33	MeSH descriptor: [Vinblastine] explode all trees	1042
#34	Vinblastine:ti,ab	803
#35	#33 or #34	1430
#36	MeSH descriptor: [Vincristine] explode all trees	2169
#37	Vincristine:ti,ab	2597
#38	#36 or #37	3458
#39	MeSH descriptor: [Vindesine] explode all trees	274
#40	Vindesine:ti,ab	440
#41	#39 or #40	512
#42	EPOCH:ti,ab	284
#43	CEOP:ti,ab	67
#44	DHAP:ti,ab	132
#45	#31 and #44	50
#46	MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees	3746
#47	Dexamethasone:ti,ab	7231
#48	#46 or #47	7861
#49	MeSH descriptor: [Cisplatin] explode all trees	4363
#50	Cisplatin:ti,ab	9102
#51	#49 or #50	10012

#52	#9 and #31 and #48 and #51	22
#53	"R-DHAP":ti,ab or RDHAP:ti,ab or "DHAP-R":ti,ab or DHAPR:ti,ab	45
#54	ICE:ti,ab	1426
#55	#31 and #54	25
#56	MeSH descriptor: [Carboplatin] explode all trees	1871
#57	Carboplatin:ti,ab	4144
#58	#56 or #57	4472
#59	#15 and #18 and #31 and #58	18
#60	R-ICE:ti,ab or RICE:ti,ab or "ICE-R":ti,ab or ICER:ti,ab	2130
#61	GemOx:ti,ab	75
#62	#61 and #31	5
#63	gemcitabine:ti,ab	3469
#64	oxaliplatin:ti,ab	2293
#65	#31 and #63 and #64	13
#66	R-GemOx:ti,ab or RGemOx:ti,ab or "GemOx-R":ti,ab or GemOxR:ti,ab	9
#67	ESHAP:ti,ab	36
#68	#67 and #31	15
#69	MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees	2322
#70	Methylprednisolone:ti,ab	2673
#71	#69 or #70	3647
#72	#9 and #15 and #31 and #51 and #71	4
#73	"R-ESHAP":ti,ab or RESHAP:ti,ab or "ESHAP-R":ti,ab or "ESHAPR":ti,ab	11
#74	ASHAP:ti,ab	1
#75	#74 and #31	0
#76	#9 and #12 and #31 and #51 and #71	0
#77	"R-ASHAP":ti,ab or RASHAP:ti,ab or "ASHAP-R":ti,ab or ASHAPR:ti,ab	0
#78	GDP:ti,ab	193
#79	#78 and #31	10
#80	#31 and #51 and #47 and #63	10
#81	"R-GDP":ti,ab or RGDP:ti,ab or "GDP-R":ti,ab or GDPR:ti,ab	4
#82	KTE-C19:ti,ab OR Axicabtagene ciloleucel:ti,ab	24
#83	autotransplant*:ti,ab OR autologous:ti,ab OR autograft*:ti,ab OR autoSCT:ti,ab OR auto-SCT:ti,ab OR ASCT:ti,ab	9230
#84	allogenic:ti,ab OR allogeneic:ti,ab OR alloSCT:ti,ab OR allo-SCT:ti,ab	4319
#85	#3 or #6 or #9 or #12 or #15 or #18 or #21 or #22 or #25 or #28 or #31 or #32 or #35 or #38 or #41 or #42 or #43 or #45 or #52 or #53 or #55 or #59 or #60 or #62 or #65 or #66 or #68 or #72 or #73 or #75 or #76 or #77 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84	47261
#86	MeSH descriptor: [Lymphoma, B-Cell] explode all trees	556
#87	(large:ti,ab or mediastinal:ti,ab) and (b-cell:ti,ab or cell:ti,ab) and lymphoma*:ti,ab	1323
#88	(histiocytic:ti,ab or (large:ti,ab and Lymphoid:ti,ab)) and lymphoma*:ti,ab	102
#89	"high grade B-cell lymphoma*":ti,ab	5

#90	(transformed:ti,ab and follicul*:ti,ab and Lymphom*:ti,ab) or "Transformed Follicular Lymphoma":ti,ab	52
#91	"primary mediastinal B-cell lymphoma":ti,ab	29
#92	PMBCL:ti,ab or DLBCL:ti,ab or TFL:ti,ab	780
#93	#86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92	1811
#94	#85 and #93	1243

All results	1243
Cochrane Reviews	13
Cochrane Protocols	0
Trials	1230
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	21.08.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	EMBASE-Filter "clinical study"	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Bleomycin/exp OR Bleomycin:ti,ab	49502
#2	Cyclophosphamide/exp OR Cyclophosphamide:ti,ab	209695
#3	Cytarabine/exp OR Cytarabine:ti,ab	58302
#4	Doxorubicin/exp OR Doxorubicin:ti,ab	175498
#5	Etoposide/exp OR Etoposide:ti,ab	82964
#6	Ifosfamide/exp OR Ifosfamide:ti,ab	28785
#7	Methotrexate/exp OR Methotrexate:ti,ab	168907
#8	Mitoxantrone/exp OR Mitoxantrone:ti,ab	22522
#9	Pixantrone/exp OR Pixantrone:ti,ab	224
#10	Prednisolone/exp OR Prednisolone:ti,ab	126091
#11	Prednisone/exp OR Prednisone:ti,ab	168336
#12	Rituximab/exp OR Rituximab:ti,ab	67669
#13	Trofosfamide/exp OR Trofosfamide:ti,ab	515
#14	Vinblastine/exp OR Vinblastine:ti,ab	36574
#15	Vincristine/exp OR Vincristine:ti,ab	99293
#16	Vindesine/exp OR Vindesine:ti,ab	7567
#17	"EPOCH protocol"/exp OR EPOCH:ti,ab	5197
#18	"CEOP protocol"/exp OR CEOP:ti,ab	184
#19	"DHAP protocol"/exp OR DHAP:ti,ab	1126
#20	#12 AND #19	275
#21	Dexamethasone/exp OR Dexamethasone:ti,ab	149126
#22	Cisplatin/exp OR Cisplatin:ti,ab	170795
#23	#3 AND #12 AND #21 AND #22	1096
#24	R-DHAP:ti,ab OR RDHAP:ti,ab OR "DHAP-R":ti,ab OR DHAPR:ti,ab	218
#25	"ICE protocol"/exp OR ICE:ti,ab	31647
#26	#12 AND #25	214

#27	Carboplatin/exp OR Carboplatin:ti,ab	62754
#28	#5 AND #6 AND #12 AND #27	997
#29	R-ICE:ti,ab OR RICE:ti,ab OR "ICE-R":ti,ab OR ICER:ti,ab	54063
#30	GemOx:ti,ab	322
#31	#12 AND #30	33
#32	gemcitabine/exp OR gemcitabine:ti,ab	50512
#33	oxaliplatin/exp OR oxaliplatin:ti,ab	34020
#34	#12 AND #32 AND #33	468
#35	R-GemOx:ti,ab OR RGemOx:ti,ab OR "GemOx-R":ti,ab OR GemOxR:ti,ab	30
#36	"ESAP protocol"/exp OR ESHAP:ti,ab	351
#37	#12 AND #36	111
#38	Methylprednisolone/exp OR Methylprednisolone:ti,ab	89715
#39	#3 AND #5 AND #12 AND #22 AND #38	462
#40	R-ESHAP:ti,ab OR RESHAP:ti,ab OR "ESHAP-R":ti,ab OR "ESHAPR":ti,ab	72
#41	"ASHAP protocol"/exp OR ASHAP:ti,ab	14
#42	#12 AND #41	3
#43	#3 AND #4 AND #12 AND #22 AND #38	411
#44	R-ASHAP:ti,ab OR RASHAP:ti,ab OR "ASHAP-R":ti,ab OR ASHAPR:ti,ab	1
#45	"GDP protocol"/exp OR GDP:ti,ab	15468
#46	#12 AND #45	83
#47	#12 AND #21 AND #22 AND #32	350
#48	R-GDP:ti,ab OR RGDP:ti,ab OR "GDP-R":ti,ab OR GDPR:ti,ab	102
#49	KTE-C19:ti,ab OR "Axicabtagene ciloleucl":ti,ab	62
#50	autotransplant*:ti,ab OR autologous:ti,ab OR autograft*:ti,ab OR autoSCT:ti,ab OR auto-SCT:ti,ab OR ASCT:ti,ab	136189
#51	allogenic:ti,ab OR allogeneic:ti,ab OR alloSCT:ti,ab OR allo-SCT:ti,ab	96423
#52	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #20 OR #23 OR #24 OR #26 OR #28 OR #29 OR #31 OR #34 OR #35 OR #37 OR #39 OR #40 OR #42 OR #43 OR #44 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	973145
#53	"B cell lymphoma"/exp	115730
#54	(large:ti,ab OR mediastinal:ti,ab) AND ('b cell':ti,ab OR cell:ti,ab) AND lymphoma*:ti,ab	40706
#55	(histiocytic:ti,ab OR (large:ti,ab AND Lymphoid:ti,ab)) AND lymphoma*:ti,ab	7848
#56	"high grade B-cell lymphoma*":ti,ab	578
#57	transformed:ti,ab AND follicul*:ti,ab AND Lymphom*:ti,ab	939
#58	"primary mediastinal B-cell lymphoma":ti,ab	466
#59	PMBCL:ti,ab OR DLBCL:ti,ab OR TFL:ti,ab	14066
#60	#53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59	141674
#61	#52 AND #60	49346
#62	#61 AND [clinical study]/lim	32566

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister 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	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	25.09.2018
Suchstrategie	Interventions: Axicabtagene ciloleucel OR KTE-C19 OR YESCARTA
Treffer	10

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	25.09.2018
Suchstrategie	"Axicabtagene ciloleucel" OR KTE-C19 OR YESCARTA
Treffer	6

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	25.09.2018
Suchstrategie	Axicabtagene ciloleucel OR KTE-C19 OR YESCARTA
Treffer	25 Einträge für 14 Studien

Studienregister	PharmNet.Bund
-----------------	---------------

Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	25.09.2018
Suchstrategie	Axicabtagene ciloleucel(Title) ODER KTE-C19(Title) ODER YESCARTA(Title) ODER Axicabtagene ciloleucel(Active substance) ODER KTE-C19(Active substance) ODER YESCARTA(Active substance)
Treffer	2

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde dieselbe Suchstrategie wie in Anhang 4B-1 dargestellt genutzt. Die Treffer wurden jedoch nicht auf RCTs eingegrenzt, sondern mit den Ein- und Ausschlusskriterien für den historischen Vergleich (Tabelle 4-6) abgeglichen.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	24.09.2018
Suchstrategie	Condition or disease: "Diffuse Large B-Cell Lymphoma" OR DLBCL OR "Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma" OR PMBCL Intervention/treatment: Bleomycin OR Cyclophosphamide OR Cytarabine OR Doxorubicin OR Etoposide OR Ifosfamide OR Methotrexate OR Mitoxantrone OR Pixantrone OR Prednisolone OR Prednisone OR Rituximab OR Trofosfamide OR Vinblastine OR Vincristine OR Vindesine Applied Filters: With Results
Treffer	116

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	24.09.2018
Suchstrategie	Condition or disease: "Diffuse Large B-Cell Lymphoma" OR DLBCL OR "Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma" OR PMBCL Intervention/treatment: (allogeneic OR allogenic OR autologous) AND transplantation Applied Filters: With Results
Treffer	66

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.09.2018
Suchstrategie	("Diffuse Large B-Cell Lymphoma" OR DLBCL OR "Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma" OR PMBCL) AND (Bleomycin OR Cyclophosphamide OR Cytarabine OR Doxorubicin OR Etoposide OR Ifosfamide OR Methotrexate OR Mitoxantrone OR Pixantrone OR Prednisolone OR Prednisone OR Rituximab OR Trofosfamide OR Vinblastine OR Vincristine OR Vindesine OR ((allogeneic OR allogenic OR autologous) AND transplantation)) Results Status: Trials with results
Treffer	3

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	25.09.2018
Suchstrategie	Active Substance: Bleomycin ODER Cyclophosphamide ODER Cytarabine ODER Doxorubicin ODER Etoposide ODER Ifosfamide ODER Methotrexate ODER Mitoxantrone ODER Pixantrone Are result reports available? yes
Treffer	35

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	25.09.2018
Suchstrategie	Active Substance: Prednisolone ODER Prednisone ODER Rituximab ODER Trofosfamide ODER Vinblastine ODER Vincristine ODER Vindesine Are result reports available? Yes
Treffer	33

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	25.09.2018
Suchstrategie	Textfelder: allogeneic ODER allogenic ODER autologous Are result reports available? Yes
Treffer	20

Studienregister	PharmNet.Bund
-----------------	---------------

Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	25.09.2018
Suchstrategie	Medical condition: "Diffuse Large B-Cell Lymphoma" OR DLBCL OR "Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma" OR PMBCL Are result reports available? Yes
Treffer	3

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

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
1	Locke <i>et al.</i> , 2017 Phase 1 Results of ZUMA-1: a Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. Molecular therapy	E5

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

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
1	Abali <i>et al.</i> , 2008 Comparison of ICE (Ifosfamide-Carboplatin-Etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma	E1
2	Abali <i>et al.</i> , 2005 IIVP salvage regimen induces high response rates in patients with relapsed lymphoma before autologous stem cell transplantation	E1
3	Abali <i>et al.</i> , 2008 Comparison of ICE (Ifosfamide-Carboplatin-Etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma	E2

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
4	Abaza <i>et al.</i> , 2016 Phase II study of hyper-CVAD plus nelarabine in previously untreated adult T-Cell acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma	E1
5	Abdelsalam <i>et al.</i> , 2010 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG pet) response predicts survival in primary mediastinal large B-cell lymphoma	E1
6	Abou-Nassar <i>et al.</i> , 2011 (90)Y-ibritumomab tiuxetan followed by reduced-intensity conditioning and allo-SCT in patients with advanced follicular lymphoma	E1
7	Abramson <i>et al.</i> , 2010 Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma	E1
8	Achenbach <i>et al.</i> , 2014 Elevated serum free light chains do not predict event-free and overall survival in two independent cohorts of elderly patients with aggressive B-cell lymphomas	E1
9	Acker <i>et al.</i> , 1983 Histologic conversion in the non-Hodgkin's lymphomas	E1
10	Adida <i>et al.</i> , 2000 Prognostic significance of survivin expression in diffuse large B-cell lymphomas	E1
11	Adkins <i>et al.</i> , 1994 Phase I trial of dacarbazine with cyclophosphamide, carmustine, etoposide, and autologous stem-cell transplantation in patients with lymphoma and multiple myeloma	E1
12	Afonso <i>et al.</i> , 2017 Primary mediastinal large B-cell lymphoma-the role of mediastinal radiation	E1
13	Ahmed <i>et al.</i> , 2015 Outcome of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma after second salvage therapy: MD Anderson experience	A3
14	Ahn <i>et al.</i> , 2014 Primary mediastinal large B-cell lymphoma: A single-center experience in Korea	E2
15	Ahn <i>et al.</i> , 2010 Improved treatment outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma after introduction of rituximab in Korean patients	E1
16	Akagi <i>et al.</i> , 2011 Comparison of long-term clinical outcomes of CHOP chemotherapy between Japanese patients with nodal peripheral T-cell lymphomas and those with diffuse large B-cell lymphoma in the study group of the Tohoku Hematology Forum	E1
17	Akhtar <i>et al.</i> , 2006 ESHAP + fixed dose G-CSF as autologous peripheral blood stem cell mobilization regimen in patients with relapsed or refractory diffuse large cell and Hodgkin's lymphoma: A single institution result of 127 patients	E2

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
18	Akhtar <i>et al.</i> , 2008 Factors affecting autologous peripheral blood stem cell collection in patients with relapsed or refractory diffuse large cell lymphoma and Hodgkin lymphoma: A single institution result of 168 patients	E2
19	Akhtar <i>et al.</i> , 2006 ESHAP + fixed dose G-CSF as autologous peripheral blood stem cell mobilization regimen in patients with relapsed or refractory diffuse large cell and Hodgkin's lymphoma: A single institution result of 127 patients	E1
20	Akhtar <i>et al.</i> , 2008 Factors affecting autologous peripheral blood stem cell collection in patients with relapsed or refractory diffuse large cell lymphoma and Hodgkin lymphoma: a single institution result of 168 patients	E2
21	Aki <i>et al.</i> , 2004 T-cell-rich B-cell lymphoma: A clinicopathologic study of 21 cases and comparison with 43 cases of diffuse large B-cell lymphoma	E1
22	Aksentijevich <i>et al.</i> , 2006 23Clinical Outcome following Autologous and Allogeneic Blood and Marrow Transplantation for Relapsed Diffuse Large-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	E1
23	Alcoceba <i>et al.</i> , 2017 Clinical characteristics and prognosis of elderly (>70 years) follicular lymphoma in the rituximab era: Multicentre retrospective analysis of the geltamo Spanish group	E1
24	Alcoceba <i>et al.</i> , 2013 HLA specificities are related to development and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma	E1
25	Alexeev <i>et al.</i> , 2014 Clinical comparability of BCD-020 to innovator rituximab in patients with indolent non-hodgkin's lymphoma	E1
26	Allam <i>et al.</i> , 2009 Primary Nasopharyngeal non-Hodgkin lymphomas: A retrospective review of 26 Moroccan patients	E1
27	Alonso-Álvarez <i>et al.</i> , 2017 Risk of, and survival following, histological transformation in follicular lymphoma in the rituximab era. A retrospective multicentre study by the Spanish GELTAMO group	E1
28	Al-Shemmari <i>et al.</i> , 2003 Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: Treatment outcome	E1
29	Alvarez <i>et al.</i> , 2014 What determines therapeutic choices for elderly patients with DLBCL? Clinical findings of a multicenter study in Portugal	E1
30	Alzouebi <i>et al.</i> , 2012 Primary thyroid lymphoma: The 40 year experience of a UK lymphoma treatment centre	E1
31	Amioka <i>et al.</i> , 2016 Prognostic Significance of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma Treated With Anthracyclines	E1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
32	Amorim <i>et al.</i> , 2016 Consolidation therapy with mitoxantrone, ifosfamide and etoposide with or without rituximab before stem cell transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma patients failing second-line treatment	E2
33	Anderson <i>et al.</i> , 1986 Very high dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in adult patients with resistant relapsed lymphoma	E2
34	Anderson <i>et al.</i> , 1982 Malignant lymphoma. II. Prognostic factors and response to treatment of 473 patients at the National Cancer Institute	E1
35	Andersson <i>et al.</i> , 2002 Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: A phase II study	E1
36	Andersson <i>et al.</i> , 2002 Tofosfamide as salvage therapy for anaplastic large cell lymphoma relapsing after high-dose chemotherapy	E4
37	Andorsky <i>et al.</i> , 2015 MAGNIFY: a randomized, phase 3b trial in patients with relapsed/refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL) investigating lenalidomide plus rituximab (R2) induction followed by maintenance R2 followed by lenalidomide versus R2 induction followed by rituximab (R) maintenance	A3
38	Andorsky <i>et al.</i> , 2016 MAGNIFY: phase IIIb randomized study of lenalidomide plus rituximab (R) followed by lenalidomide Vs. rituximab maintenance in subjects with relapsed/refractory follicular, marginal zone, or mantle cell lymphoma	E2
39	Andorsky <i>et al.</i> , 2016 MAGNIFY: Phase IIIb randomized study of lenalidomide plus rituximab (R) followed by lenalidomide Vs. rituximab maintenance in subjects with relapsed/refractory follicular, marginal zone, or mantle cell lymphoma	E2
40	Andorsky <i>et al.</i> , 2017 Phase IIIb randomized study of lenalidomide plus rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory NHL: Analysis of patients with doublerefractory or early relapsed follicular lymphoma (FL)	E2
41	Andreopoulou <i>et al.</i> , 2004 Primary mediastinal large B-cell lymphoma: Clinical study of a distinct clinical entity and treatment outcome in 20 patients: Review of the literature	E1
42	Angelopoulou <i>et al.</i> , 1994 Low grade non-Hodgkin's lymphomas: Disease control with mitoxantrone monotherapy in patients refractory to conventional therapy	E1
43	Angelopoulou <i>et al.</i> , 1994 Low grade non-Hodgkin's lymphomas: Disease control with mitoxanthrone monotherapy in patients refractory to conventional therapy	E1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
44	Anonymous (Martín et al.), 2016 Lenalidomide in combination with R-ESHAP in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase 1b study from GELTAMO group	E1
45	Ansell <i>et al.</i> , 2006 Randomized phase II study of interleukin-12 in combination with rituximab in previously treated non-Hodgkin's lymphoma patients	E2
46	Ardeshtna <i>et al.</i> , 2005 Conventional second-line salvage chemotherapy regimens are not warranted in patients with malignant lymphomas who have progressive disease after first-line salvage therapy regimens	E1
47	Aribi <i>et al.</i> , 2010 Gemcitabine and treatment of diffuse large B-cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial in Algeria	E2
48	Armitage <i>et al.</i> , 1982 Predicting therapeutic outcome in patients with diffuse histiocytic lymphoma treated with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP)	E1
49	Armitage <i>et al.</i> , 1979 Clinical usefulness and reproducibility of histologic subclassification of advanced diffuse histiocytic lymphoma	E1
50	Armitage <i>et al.</i> , 1984 Long-term remission durability and functional status of patients treated for diffuse histiocytic lymphoma with the CHOP regimen	E1
51	Athar <i>et al.</i> , 2015 Impact of Rituximab and IPI on survival in diffuse large B cell lymphoma patients treated at a tertiary level cancer centre in Pakistan: A single-centre experience	E1
52	Atrash <i>et al.</i> , 2013 Metronomic therapy for multi relapsed/refractory lymphoma. A pilot study	E2
53	Aurer <i>et al.</i> , 2008 Treatment of relapsed or refractory aggressive non-hodgkin lymphoma with two ifosfamide-based regimens, IMVP and ICE	E1
54	Avigdor <i>et al.</i> , 2014 The impact of R-VACOP-B and interim FDG-PET/CT on outcome in primary mediastinal large B cell lymphoma	E1
55	Avilés <i>et al.</i> , 2007 Dose dense (CEOP-14) vs dose dense and rituximab (CEOP-14 +R) in high-risk diffuse large cell lymphoma	E1
56	Avilés <i>et al.</i> , 2002 Combined therapy in advanced stages (III and IV) of follicular lymphoma increases the possibility of cure: Results of a large controlled clinical trial	E1
57	Avilés <i>et al.</i> , 2007 Rituximab and escalated chemotherapy in elderly patients with aggressive diffuse large-cell lymphoma: a controlled clinical trial	E1
58	Avilés <i>et al.</i> , 2007 Dose dense (CEOP-14) vs dose dense and rituximab (CEOP-14 +R) in high-risk diffuse large cell lymphoma	E1
59	Avilés <i>et al.</i> , 2001 Evaluation on a six-dose treatment of anti CD 20 monoclonal antibody in patients with refractory follicular lymphoma	E1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
60	Ayoub <i>et al.</i> , 2017 Grade 3 follicular lymphoma patients can experience favorable outcomes with various management strategies	E1
61	Aziz <i>et al.</i> , 1999 Non-Hodgkin's lymphoma in Pakistan: a clinicopathological profile of 175 patients	E1
62	Badar <i>et al.</i> , 2017 Efficacy of salvage chemotherapy in diffuse large B cell lymphoma with primary treatment failure according to putative cell of origin	E1
63	Bairey <i>et al.</i> , 2015 Characteristics of primary splenic diffuse large B-cell lymphoma and role of splenectomy in improving survival	E1
64	Ban-Hoefen <i>et al.</i> , 2013 Transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era: Analysis of the NCCN outcomes database	E1
65	Baratto <i>et al.</i> , 2018 Comparison between Different PET and CT-Based Imaging Interpretation Criteria at Interim Imaging in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma	E1
66	Bartlett <i>et al.</i> , 2001 Dose-escalated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, and etoposide (CHOPE) chemotherapy for patients with diffuse lymphoma: Cancer and Leukemia Group B studies 8852 and 8854	E1
67	Belada <i>et al.</i> , 2016 Pixantrone-rituximab versus gemcitabine-rituximab in relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma	E2
68	Belaid <i>et al.</i> , 2013 Clinicopathological study of primary gastric lymphomas in the central region of Tunisia, with survival analysis	E1
69	Benajiba <i>et al.</i> , 2014 Prognostic factors and outcome of patients with hematological malignancies in phase I trials: The gustave roussy scoring system	E4
70	Bennett <i>et al.</i> , 2005 Rituximab monotherapy for splenic marginal zone lymphoma	E1
71	Berd <i>et al.</i> , 1975 Long term remission in diffuse histiocytic lymphoma treated with combination sequential chemotherapy	E1
72	Bergmann <i>et al.</i> , 1995 Vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, prednisone and etoposide (VACPE) in high-grade non-Hodgkin's lymphoma - a multicenter phase II study	E1
73	Bernardi <i>et al.</i> , 2004 Rituximab-CHOP or 2-weekly CHOP + G-CSF in aggressive lymphoma of the elderly?	E4
74	Betticher <i>et al.</i> , 2006 Sequential high dose chemotherapy as initial treatment for aggressive sub-types of non-Hodgkin lymphoma: results of the international randomized phase III trial (MISTRAL)	E1
75	Bieker <i>et al.</i> , 2003 Rituximab in combination with platinum-containing chemotherapy in patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma	E1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
76	Bierman <i>et al.</i> , 2010 Rituximab added to aggressive chemotherapy improves the outcome of patients with follicular lymphoma, grade 3 and results in survival comparable to diffuse large B-cell lymphoma	E1
77	Binn <i>et al.</i> , 2003 Surgical resection plus chemotherapy versus chemotherapy alone: Comparison of two strategies to treat diffuse large B-cell gastric lymphoma	E1
78	Blackledge <i>et al.</i> , 1980 Intensive combination chemotherapy with vincristine, adriamycin and prednisolone (VAP) in the treatment of diffuse histology non-Hodgkin's lymphoma (a report of 89 cases with extensive disease from the Manchester Lymphoma Group)	E1
79	Blayney <i>et al.</i> , 2005 Increasing chemotherapy dose density and intensity: Phase I trials in non-small cell lung cancer and non-Hodgkin's lymphoma	E1
80	Bodey <i>et al.</i> , 1979 Protected environment-prophylactic antibiotic program for malignant lymphoma. Randomized trial during chemotherapy to induce remission	E1
81	Bonnet <i>et al.</i> , 2017 Outcome of patients with intravascular B-cell lymphoma, a retrospective study conducted on behalf of the lymphoma study association group	E1
82	Borgerding <i>et al.</i> , 2010 Rituximab retherapy in patients with relapsed aggressive B cell and mantle cell lymphoma	E1
83	Bosch <i>et al.</i> , 2018 A bioclinical prognostic model using MYC and BCL2 predicts outcome in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma	E1
84	Bosly <i>et al.</i> , 2008 Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP	E1
85	Bouabdallah <i>et al.</i> , 2000 Role of high-dose therapy and initial response in survival of poor-risk patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A retrospective series on 126 patients from a single center	E1
86	Braaten <i>et al.</i> , 2003 BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma	E1
87	Buske <i>et al.</i> , 2017 A double-blind, randomized phase 3 study to compare efficacy and safety of CT-P10 to rituximab in combination with CVP in patients with advanced-stage follicular lymphoma	E1
88	Cairoli <i>et al.</i> , 2002 Efficacy of an intensification treatment integrating chemotherapy, autologous stem cell transplantation and radiotherapy for poor risk primary mediastinal large B cell lymphoma with sclerosis	E2
89	Calvo-Villas <i>et al.</i> , 2010 Effect of addition of rituximab to salvage chemotherapy on outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation	E1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
90	Calvo-Villas <i>et al.</i> , 2010 Effect of addition of rituximab to salvage chemotherapy on outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation	E2
91	Carrion <i>et al.</i> , 1995 Infusional chemotherapy (EPOCH) in patients with refractory or relapsed lymphoma	E1
92	Cartron <i>et al.</i> , 2008 Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor potentiates rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: Results of a phase II study	E2
93	Cazals-Hatem <i>et al.</i> , 1996 Primary mediastinal large B-Cell lymphoma: A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ('Groupe d'Utude des Lymphomes de l'Adulte') study	E1
94	Cederleuf <i>et al.</i> , 2017 The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study	E1
95	Chen <i>et al.</i> , 2014 Phase II trial of busulfan-based tandem high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation followed by reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for patients with high-risk lymphoma	E4
96	Chevallier <i>et al.</i> , 2014 Outcomes of adults with active or progressive hematological malignancies at the time of allo-SCT: A survey from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)	E1
97	Child <i>et al.</i> , 1991 Twin-track studies of ifosfamide and mitoxantrone (I-M) in recurrent highgrade non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease	E1
98	Coiffier <i>et al.</i> , 1998 Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study	E1
99	Cooper <i>et al.</i> , 1994 Randomized comparison of MACOP-B with CHOP in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. The Australian and New Zealand Lymphoma Group	E1
100	Corazzelli <i>et al.</i> , 2009 Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma	E1
101	Corradini <i>et al.</i> , 2007 Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: Pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome	E1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
102	Corradini <i>et al.</i> , 2002 Reduced-intensity conditioning followed by allografting of hematopoietic cells can produce clinical and molecular remissions in patients with poor-risk hematologic malignancies	E1
103	Crocchiolo <i>et al.</i> , 2015 Tandem autologous-allogeneic stem cell transplantation as a feasible and effective procedure in high-risk lymphoma patients	E1
104	Crump <i>et al.</i> , 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	E2
105	Czuczman <i>et al.</i> , 2017 A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	E2
106	Dai <i>et al.</i> , 2008 Thyroid diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) following thyroid medullary cancer: Long-term complete remission with R-CHOP therapy	E4
107	Dann <i>et al.</i> , 1997 Allogeneic bone marrow transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma	E1
108	Davies <i>et al.</i> , 2013 Subcutaneous rituximab and chemotherapy achieves similar trough levels, safety, and response as intravenous Rituximab in first-line follicular lymphoma: Stage 1 results of the phase 3 SABRINA study	E1
109	Davis <i>et al.</i> , 2000 Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment	E1
110	Davis <i>et al.</i> , 2000 Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment	E1
111	De Ramon Ortiz <i>et al.</i> , 2016 Experience with R-miniCHOP in clinical practice in the oldest patients with aggressive non Hodgkin's lymphoma	E1
112	Demirer <i>et al.</i> , 1995 High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by allogeneic bone marrow transplantation in patients with lymphoid malignancies who had received prior dose-limiting radiation therapy	E1
113	Deng <i>et al.</i> , 2017 Combination of ibrutinib and chemotherapy produced a durable remission in multiply relapsed diffuse large B-cell lymphoma leg type with mutant MYD88 and wildtype CD79	E1
114	Dhanapal <i>et al.</i> , 2015 Outcome for patients with relapsed/refractory lymphoma treated with gemcitabine and oxaliplatin with or without rituximab	E1
115	Dhanapal <i>et al.</i> , 2017	E1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
	Outcome for patients with relapsed/refractory aggressive lymphoma treated with gemcitabine and oxaliplatin with or without rituximab a retrospective, multicentre study	
116	Dillman <i>et al.</i> , 2002 Radiolabeled anti-CD20 monoclonal antibodies for the treatment of B-cell lymphoma	E2
117	Dillman <i>et al.</i> , 2006 Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia: A commentary	E1
118	Dovey <i>et al.</i> , 1990 Ifosfamide and mitoxantrone (I-M) in relapsed and refractory highgrade non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease	E1
119	Durkin <i>et al.</i> , 1976 Treatment of advanced lymphomas with bleomycin (NSC-125066)	E1
120	Eide <i>et al.</i> , 2011 High dose chemotherapy with autologous stem cell support for patients with histologically transformed B-cell non-Hodgkin lymphomas. A Norwegian multicentre phase II study	E1
121	Elhassadi <i>et al.</i> , 2017 Transformed follicular lymphoma (tFL): consolidation therapy may improve survival	E1
122	Epperla <i>et al.</i> , 2017 Rituximab-containing reduced-intensity conditioning improves progression-free survival following allogeneic transplantation in B cell non-Hodgkin lymphoma	E1
123	Epperla <i>et al.</i> , 2017 Rituximab (R) versus non-rituximab (NR) containing reduced intensity conditioning (RIC) regimens for allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT) in B-cell non-hodgkin lymphomas (B-NHL): A CIBMTR analysis	E1
124	Epperla <i>et al.</i> , 2017 C-MYC-positive relapsed and refractory, diffuse large B-cell lymphoma: Impact of additional "hits" and outcomes with subsequent therapy	E1
125	Escalón <i>et al.</i> , 2009 Autologous transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma using intravenous busulfan and cyclophosphamide as conditioning regimen: A single center experience	E2
126	Evens <i>et al.</i> , 2013 Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: A comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project	E1
127	Ezdinli <i>et al.</i> , 1980 Moderate versus intensive chemotherapy of prognostically favorable non-Hodgkin's lymphoma. A progress report	E1
128	Fakhri <i>et al.</i> , 2018 Tandem autologous/non-myeloablative allogeneic transplantation for high risk non-hodgkin lymphoma (NHL)	E4
129	Faulkner <i>et al.</i> , 2004 BEAM-alemtuzumab reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoproliferative diseases: GVHD, toxicity, and survival in 65 patients	E1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
130	Fayad <i>et al.</i> , 2011 A phase 2b trial comparing dacetuzumab 1 R-ICE vs placebo 1 R-ICE in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma	A3
131	Fayad <i>et al.</i> , 2015 Dacetuzumab plus rituximab, ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell lymphoma relapsing after rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial	E1
132	Fietz <i>et al.</i> , 2009 Treatment of primary mediastinal large B cell lymphoma with an alternating chemotherapy regimen based on high-dose methotrexate	E1
133	Fisher <i>et al.</i> , 1997 Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone versus intensive chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma	E1
134	Fisher <i>et al.</i> , 2002 Autologous stem-cell transplantation as a component of initial treatment for poor-risk patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Resolved issues versus remaining opportunity	E1
135	Foran <i>et al.</i> , 1998 High-dose therapy with autologous haematopoietic support in patients with transformed follicular lymphoma: a study of 27 patients from a single centre	E2
136	Foran <i>et al.</i> , 2000 A UK multicentre phase II study of rituximab (chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody) in patients with follicular lymphoma, with PCR monitoring of molecular response	E1
137	Freytes <i>et al.</i> , 2009 Second hematopoietic SCT for lymphoma patients who relapse after autotransplantation: Another autograft or switch to allograft?	E1
138	Freytes <i>et al.</i> , 2004 Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: A report of the International Bone Marrow Transplant Registry	E1
139	Friedberg <i>et al.</i> , 2008 Clinical investigations in aggressive non-Hodgkin lymphoma	E4
140	Gams <i>et al.</i> , 1986 Alternating sequential combination chemotherapy in the management of advanced Hodgkin's disease. A Southeastern Cancer Study Group trial	E1
141	Ganti <i>et al.</i> , 2006 Patients with grade 3 follicular lymphoma have prolonged relapse-free survival following anthracycline-based chemotherapy: The Nebraska Lymphoma Study Group Experience	E1
142	Ghesquière <i>et al.</i> , 2008 Combination of rituximab with chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. Evaluation in daily practice before and after approval of rituximab in this indication	E1
143	Gianni <i>et al.</i> , 1997	E1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
	High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma	

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
144	Gibson <i>et al.</i> , 2002 Updated results of a phase III trial comparing ibritumomab tiuxetan with rituximab in previously treated patients with non-Hodgkin's lymphoma	E1
145	Gisselbrecht <i>et al.</i> , 2011 Maintenance with rituximab after autologous stem cell transplantation in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): CORAL final analysis	A3
146	Gisselbrecht <i>et al.</i> , 2010 Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era	E1
147	Gisselbrecht <i>et al.</i> , 2012 Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma	E1
148	Gisselbrecht <i>et al.</i> , 2012 Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma	E1
149	Glass <i>et al.</i> , 2017 Refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma failing (R)-CHOP: An analysis of patients treated on the RICOVER-60 trial	E1
150	Glick <i>et al.</i> , 1981 Nodular mixed lymphoma: results of a randomized trial failing to confirm prolonged disease-free survival with COPP chemotherapy	E1
151	Goldstone <i>et al.</i> , 2003 The allogeneic effect in non-Hodgkin's lymphoma	E1
152	Gomez <i>et al.</i> , 1984 Treatment of refractory lymphoproliferative diseases with daily, low-dose vincristine, continuous infusion of bleomycin, and high-dose prednisone	E1
153	Gooley <i>et al.</i> , 2010 Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation	E1
154	Hagberg <i>et al.</i> , 2006 Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study	E1
155	Hallek <i>et al.</i> , 2009 Advances in chemotherapy: Bendamustine for chronic lymphocytic leukemia	E1
156	Harting <i>et al.</i> , 2007 Efficacy and safety of rituximab combined with ESHAP chemotherapy for the treatment of relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma	E1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
157	Herrera <i>et al.</i> , 2016 Outcomes after autologous and allogeneic stem cell transplantation (SCT) in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients with MYC/BCL2 co-expression, Double-hit lymphoma, or MYC copy gain	A3
158	Herrera <i>et al.</i> , 2018 Autologous stem-cell transplantation after second-line brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma	E1
159	Hertzberg <i>et al.</i> , 2017 Early treatment intensification with R-ICE and 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin)-BEAM stem cell transplantation in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients and positive interim PET after 4 cycles of R-CHOP-14	E1
160	Hertzberg <i>et al.</i> , 2003 Outpatient-based ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease	E1
161	Hertzberg <i>et al.</i> , 2006 Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma	E1
162	Hill <i>et al.</i> , 2017 Marked re-expansion of chimeric antigen receptor (CAR) T cells and tumor regression following nivolumab treatment in a patient treated with axicabtagene ciloleucel (axi-cel KTE-c19) for refractory diffuse large b cell lymphoma (DLBCL)	E4
163	Hill <i>et al.</i> , 2011 The non-relapse mortality rate for patients with diffuse large B-cell lymphoma is greater than relapse mortality 8years after autologous stem cell transplantation and is significantly higher than mortality rates of population controls	E1
164	Hirakawa <i>et al.</i> , 2010 Importance of maintaining the relative dose intensity of CHOP-like regimens combined with rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma	E1
165	Hitz <i>et al.</i> , 2015 Outcome of patients with primary refractory diffuse large B cell lymphoma after R-CHOP treatment	E1
166	Hohloch <i>et al.</i> , 2011 Tandem high-dose therapy in relapsed and refractory B-cell lymphoma: Results of a prospective phase II trial of myeloablative chemotherapy, followed by escalated radioimmunotherapy with 131I-anti-CD20 antibody and stem cell rescue	E2
167	Hohloch <i>et al.</i> , 2016 Modified BEAM with triple autologous stem cell transplantation for patients with relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma	E1
168	Horstmann <i>et al.</i> , 2015 Second allo-SCT in patients with lymphoma relapse after a first allogeneic transplantation. A retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party	E1
169	Hossain <i>et al.</i> , 2016 Progressive disease after autologous stem cell transplant (ASCT) for patients with DLBCL in the Rituximab era: Outcome analysis and evaluation of prognostic factors	E1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
170	Hsu <i>et al.</i> , 2011 Safety and efficacy of CEEP (Cyclophosphamide, Epirubicin, Etoposide, Prednisolone) with or without rituximab in elderly patients (>70) with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBL): A retrospective single center experience	E1
171	Hu <i>et al.</i> , 2017 Efficacy of rituximab combined with CHOP for treating patients with diffuse large B-cell lymphoma	E1
172	Hu <i>et al.</i> , 2017 Efficacy of CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells in the treatment of relapsed extramedullary B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	E1
173	Hubacek <i>et al.</i> , 2015 Chromosomally integrated HHV-6 in healthy donor and patients treated for haematological malignancy	E1
174	Hung <i>et al.</i> , 2013 Absolute lymphocyte count predicts response to rituximab-containing salvage treatment for relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma with prior rituximab exposure	E1
175	Imhoff <i>et al.</i> , 2017 Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: the ORCHARRD Study	E1
176	Ito <i>et al.</i> , 2013 Clinical outcomes of allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory follicular lymphoma: A retrospective analysis by the Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group	E1
177	Jackson Jr <i>et al.</i> , 1984 Treatment of advanced non-Hodgkin's lymphoma with vincristine infusion	E1
178	Jacobs <i>et al.</i> , 1985 VP-16-213 in the treatment of stage III and IV diffuse large cell lymphoma	E1
179	Jacobs <i>et al.</i> , 1975 Chemotherapy of advanced histiocytic lymphomas	E1
180	Jacobs <i>et al.</i> , 1975 Epidodophyllotoxin (VP 16-213) in the treatment of diffuse histiocytic lymphoma	E2
181	Jain <i>et al.</i> , 2011 Relapsed diffuse large B-cell lymphoma-10 years later	E4
182	Jermann <i>et al.</i> , 2004 Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: Results of a phase II study	E1
183	Kato <i>et al.</i> , 2014 Feasibility study of a gemcitabine combined regimen in heavily pre-treated patients with non-hodgkin lymphomas	A3
184	Kim <i>et al.</i> , 2011 Allogeneic stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma who experienced relapse or progression after autologous stem cell transplantation	E1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
185	Kim <i>et al.</i> , 2007 Rituximab-ESHAP as a mobilization regimen for relapsed or refractory B-cell lymphomas: A comparison with ESHAP	E1
186	Klyuchnikov <i>et al.</i> , 2016 Long-term survival outcomes of reduced-intensity allogeneic or autologous transplantation in relapsed grade 3 follicular lymphoma	E1
187	Kohler <i>et al.</i> , 1985 Clinical response of a patient with diffuse histiocytic lymphoma to adoptive chemoimmunotherapy using cyclophosphamide and alloactivated haploidentical lymphocytes. A case report and phase I trial	E1
188	Kuruvilla <i>et al.</i> , 2008 Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma	E1
189	Lazzarino <i>et al.</i> , 2005 Immunochemotherapy with rituximab, vincristine and 5-day cyclophosphamide for heavily pretreated follicular lymphoma	E1
190	Lee <i>et al.</i> , 2012 Impact of rituximab on treatment outcomes of patients with diffuse large b-cell lymphoma: A population-based analysis	E1
191	Lee <i>et al.</i> , 1986 A 10-year update of CHOP-Bleo in the treatment of diffuse large-cell lymphoma	E1
192	Leemhuis <i>et al.</i> , 2005 A phase I trial of autologous cytokine-induced killer cells for the treatment of relapsed Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma	E1
193	Lenhard Jr <i>et al.</i> , 1978 Treatment of histiocytic and mixed lymphomas. A comparison of two, three and four drug chemotherapy	E1
194	Lenhard <i>et al.</i> , 1976 Combination chemotherapy of the malignant lymphomas: a controlled clinical trial	E1
195	Lenhart <i>et al.</i> , 2016 A rare case of gastric variceal hemorrhage secondary to infiltrative b-cell lymphoma	E4
196	Lerch <i>et al.</i> , 2015 Impact of prior treatment on outcome of transformed follicular lymphoma and relapsed de novo diffuse large B cell lymphoma: a retrospective multicentre analysis	E1
197	Levine <i>et al.</i> , 1985 Heterogeneity of response and survival in diffuse histiocytic lymphoma after BACOP therapy (bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)	E1
198	Linch <i>et al.</i> , 2000 A randomized British National Lymphoma Investigation trial of CHOP vs. a weekly multi-agent regimen (PACEBOM) in patients with histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma	E1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
199	Linch <i>et al.</i> , 1996 A randomised comparison of a third-generation regimen (PACEBOM) with a standard regimen (CHOP) in patients with histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a British National Lymphoma Investigation report	E1
200	Link <i>et al.</i> , 2016 Long-term follow up of patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma receiving allogeneic stem cell transplantation	E1
201	Link <i>et al.</i> , 2016 Long-term follow-up of patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma receiving allogeneic stem cell transplantation	E1
202	Lisenko <i>et al.</i> , 2016 Efficient Stem Cell Collection after Modified Cisplatin-Based Mobilization Chemotherapy in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma	E1
203	Locke <i>et al.</i> , 2016 Ongoing complete remissions in phase 1 of ZUMA-1: a phase 1-2 multi-center study evaluating the safety and efficacy of KTE-C19 (anti-CD19 CAR T cells) in patients with refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma (NHL)	E1
204	Lopez <i>et al.</i> , 2008 GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study	E1
205	Lunning <i>et al.</i> , 2016 The potential benefit of allogeneic over autologous transplantation in patients with very early relapsed and refractory follicular lymphoma with prior remission duration of ≤ 12 months	E1
206	Magrath <i>et al.</i> , 1991 Ifosfamide in the treatment of high-grade recurrent non-Hodgkin's lymphomas	E1
207	Martelli <i>et al.</i> , 2014 [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: Results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 study	E1
208	Martin <i>et al.</i> , 2008 R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: The influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study	E1
209	Martinelli <i>et al.</i> , 2009 Long-term follow-up of follicular lymphoma (FL) patients receiving single agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98	E1
210	Martinelli <i>et al.</i> , 2010 Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98	E1
211	Mashhadi <i>et al.</i> , 2011 IEV (ifosfamide, epirubicin, VP16) regimen as salvage therapy for early relapsed/refractory non-hodgkin/hodgkin lymphoma	E1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
212	Massoud <i>et al.</i> , 2016 Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphomas: a single-institution experience	E1
213	Mayer <i>et al.</i> , 1999 Ifosfamide and etoposide-based chemotherapy as salvage and mobilizing regimens for poor prognosis lymphoma	E1
214	Menzel <i>et al.</i> , 2008 Ifosfamide, epirubicin and etoposide rituximab in refractory or relapsed B-cell lymphoma: analysis of remission induction and stem cell mobilization	E1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
215	Mounier <i>et al.</i> , 2013 Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial	E1
216	Nachbaur <i>et al.</i> , 2001 Allogeneic or autologous stem cell transplantation (SCT) for relapsed and refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: A single-centre experience	E1
217	Nagler <i>et al.</i> , 2000 Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabine-based low intensity conditioning regimen for malignant lymphoma	E1
218	Neelapu <i>et al.</i> , 2016 Kte-C19 (anti-CD19 CAR T cells) induces complete remissions in patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the pivotal phase 2 Zuma-1	A3
219	Neelapu <i>et al.</i> , 2016 ZUMA-1: a phase 2 multi-center study evaluating anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cells in patients with refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL)	A3
220	Neelapu <i>et al.</i> , 2016 A Phase 2 multicenter trial of KTE-C19 (anti-CD19 CAR T cells) in patients with chemorefractory primary mediastinal b-cell lymphoma (PMBCL) and transformed follicular lymphoma (TFL): interim results from ZUMA-1	A3
221	Neelapu <i>et al.</i> , 2016 ZUMA-1: A phase 2 multi-center study evaluating anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cells in patients with refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL)	A3
222	Neste <i>et al.</i> , 2015 Outcomes in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients relapsing after autologous stem cell transplantation (ASCT): an analysis of patients included in the coral study	A3
223	Oki <i>et al.</i> , 2013 Prospective phase II study of rituximab with alternating cycles of hyper-CVAD and high-dose methotrexate with cytarabine for young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma	E1
224	Ono <i>et al.</i> , 2012 Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for refractory or relapsed follicular lymphoma	E1
225	Peinert <i>et al.</i> , 2009 Intralesional rituximab for the treatment of localised palatal relapse of follicular lymphoma	E4
226	Petković <i>et al.</i> , 2017 Transformation of primary cutaneous follicle centre lymphoma into primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma of other type	E4
227	Pettengell <i>et al.</i> , 2008 The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life	E2

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
228	Pettengell <i>et al.</i> , 2016 Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial	E4
229	Pettengell <i>et al.</i> , 2013 Pixantrone monotherapy in histologically confirmed, relapsed or refractory aggressive B-cell non-hodgkin lymphoma: post hoc analysis from a phase III trial	A3
230	Pettengell <i>et al.</i> , 2018 Long-Term Response and Remission with Pixantrone in Patients with Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma: post-Hoc Analysis of the Multicenter, Open-Label, Randomized PIX301 Trial	E4
231	Pitombeira de Lacerda <i>et al.</i> , 2017 Human Leukocyte Antigen–Haploidentical Transplantation for Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: A Multicenter Analysis	E1
232	Pocali <i>et al.</i> , 2004 Ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) regimen as salvage and mobilization therapy for refractory or early relapsing patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma	E1
233	Popat <i>et al.</i> , 1998 High-dose chemotherapy for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma: Mediastinal localization predicts for a favorable outcome	E1
234	Reddy <i>et al.</i> , 2012 Long-term outcome after autologous or allogeneic stem cell transplantation in patients with recurrent follicular lymphoma	E1
235	Reiser <i>et al.</i> , 1998 Ifosfamide in the treatment of relapsed lymphoma	E4
236	Rigacci <i>et al.</i> , 2003 The role of anthracyclines in combination chemotherapy for the treatment of follicular lymphoma: Retrospective study of the Intergruppo Italiano Linfomi on 761 cases	E1
237	Robinson <i>et al.</i> , 2016 Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long-term disease control: An analysis from the lymphoma working party of the EBMT	E1
238	Rohatiner <i>et al.</i> , 1994 Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy for recurrent follicular lymphoma	E1
239	Rohatiner <i>et al.</i> , 2007 Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: Long-term follow-up	E2
240	Rohatiner <i>et al.</i> , 1991 Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation as consolidation of remission in patients with follicular lymphoma	E1
241	Salhotra <i>et al.</i> , 2016	E2

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
	Outcome of patients with recurrent or refractory lymphoma undergoing myeloablative allogeneic HCT using BEAM conditioning with tacrolimus/sirolimus based GVHD prophylaxis	
242	Salit <i>et al.</i> , 2016 Outcomes of Cord Blood Transplantation as Salvage Therapy after Graft Failure or Relapse after Prior Allogeneic Transplantation	E1
243	Sarcon <i>et al.</i> , 2016 Spontaneous iliopsoas muscle hemorrhage secondary to ibrutinib (Imbruvica pharmacocyclics): Brief report	E1
244	Sarid <i>et al.</i> , 2016 Reduced-dose ICE chemotherapy ± rituximab is a safe and effective salvage therapy for fit elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma	E1
245	Sarris <i>et al.</i> , 2000 Liposomal vincristine in relapsed non-Hodgkin's lymphomas: Early results of an ongoing phase II trial	E1
246	Sauter <i>et al.</i> , 2017 A phase I study of ibrutinib combined with rituximab, ifosfamide, carboplatin, and etoposide in patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma	A3
247	Sauter <i>et al.</i> , 2016 Phase I study combining ibrutinib with rituximab, ifosfamide, carboplatin, and etoposide (R-ICE) in patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): nCI-cancer therapeutics evaluation program (CTEP) #9588	A3
248	Sauter <i>et al.</i> , 2017 A phase I study of ibrutinib combined with rituximab, ifosfamide, carboplatin, and etoposide in patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma	E1
249	Sauter <i>et al.</i> , 2014 A prospective study of an alemtuzumab containing reduced-intensity allogeneic stem cell transplant program in patients with poor-risk and advanced lymphoid malignancies	E1
250	Shah <i>et al.</i> , 2018 Outcomes of patients 65 years and older with non-hodgkin lymphoma receiving reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation compared to patients 55-64 years of age: A CIBMTR analysis	E1
251	Shaw <i>et al.</i> , 2008 Outcome of second allogeneic transplants using reduced-intensity conditioning following relapse of haematological malignancy after an initial allogeneic transplant	E1
252	Shustik <i>et al.</i> , 2011 Follicular non-Hodgkin lymphoma grades 3A and 3B have a similar outcome and appear incurable with anthracycline-based therapy	E2
253	Siddiqi <i>et al.</i> , 2016 Updated results from zuma-1: a phase 1-2 multicenter study evaluating the safety and efficacy of kte-c19 (anti-CD19 car T cells) in refractory aggressive b-cell non-hodgkin lymphoma (NHL)	A3

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
254	Silver <i>et al.</i> , 1991 Multicenter clinical trial of mitoxantrone in non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease	E1
255	Smith <i>et al.</i> , 2008 Second Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Lymphoma after a Prior Autologous Transplant	E1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
256	Spina <i>et al.</i> , 2009 Donor lymphocyte infusions and rituximab are an effective treatment strategy for B-cell lymphoma relapsing after reduced intensity allogeneic stem cell transplantation	E1
257	Streetly <i>et al.</i> , 2004 Second autologous transplant with cyclosporin/interferon α -induced graft versus host disease for patients who have failed first-line consolidation	E1
258	Sugimoto <i>et al.</i> , 2004 Intravascular large B-cell lymphoma	E1
259	Takács <i>et al.</i> , 2004 Successful treatment of relapse of an intravascular B-cell lymphoma with rituximab-CHOP polychemotherapy	E4
260	Tobinai <i>et al.</i> , 2004 Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma	E1
261	Toze <i>et al.</i> , 2004 Long-term disease-free survival of patients with advanced follicular lymphoma after allogeneic bone marrow transplantation	E1
262	Tsirigotis <i>et al.</i> , 2010 Post-autologous stem cell transplantation administration of rituximab improves the outcome of patients with aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma	E2
263	Ueda <i>et al.</i> , 2010 Efficacy and safety of modified rituximab-ESHAP therapy for relapsed/refractory B-cell lymphoma	E1
264	Van Besien <i>et al.</i> , 2003 Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma	E1
265	Villa <i>et al.</i> , 2013 Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: A report of the Canadian Blood and Marrow Transplant Group	E1
266	Villa <i>et al.</i> , 2014 Favorable outcomes from allogeneic and autologous stem cell transplantation for patients with transformed nonfollicular indolent lymphoma	E1
267	Visani <i>et al.</i> , 2016 Benda-BEAM high-dose therapy prior to auto-SCT is effective in resistant/relapsed DLBCL	E1
268	Wake <i>et al.</i> , 2002 Rituximab as third-line treatment for refractory or recurrent stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma: A systematic review and economic evaluation	E1
269	Weick <i>et al.</i> , 1991 Combination chemotherapy of intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma with MACOP-B: a Southwest Oncology Group study	E1
270	Witzig <i>et al.</i> , 2008 Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group	E1

Nummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
271	Yakoub-Agha <i>et al.</i> , 2002 Allogeneic bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma: A single center study	E1
272	Yano <i>et al.</i> , 2015 Favorable survival after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens for relapsed/refractory follicular lymphoma	E1
273	Ying <i>et al.</i> , 2017 A phase I study of chimeric antigen receptormodified T cells directed against CD19 in patients with relapsed or refractory CD19(+) B cell lymphomas: interim analysis	E2
274	Zelenetz <i>et al.</i> , 2003 Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma	E1

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
ClinicalTrials.gov			
1	NCT02601313	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (ZUMA-2)	E1
2	NCT02614066	A Study Evaluating KTE-C19 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3) (ZUMA-3)	E1
3	NCT02625480	A Multi-Center Study Evaluating KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-4)	E1
4	NCT02926833	A Study Evaluating KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (ZUMA-6)	E2
5	NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-5)	E1
6	NCT03153462	Axicabtagene Ciloleucel Expanded Access Study (ZUMA-9)	E4
7	NCT03391466	A Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7)	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
8	NCT03624036	Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (ZUMA-8)	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
9	NCT03642626	MT2017-45:CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies	Studie noch nicht abgeschlossen. Es

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

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
			liegen bisher keine Daten vor.
10	NCT02348216	A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Subjects With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1)	E5
EUCTR			
1	2015-005008-27	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-C19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2)	E1
2	2015-005009-35	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3)	E1
3	2015-005010-30	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4)	E1
4	2017-001912-13	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5)	E1
5	2017-002261-22	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7)	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
6	2015-005007-86	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1)	E5
ICTRP			
1	EUCTR2017-002261-22-ES	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) - ZUMA-7	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
2	JPRN-JapicCTI-183914	A Phase 2 Multicenter, Open-label, Single-arm Study of KTE-C19 in	Studie noch nicht abgeschlossen. Es

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
		Japanese Patients with Refractory or Relapsed Large B Cell Lymphoma	liegen bisher keine Daten vor.
3	NCT02601313	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-C19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (ZUMA-2)	E1
4	NCT02614066	A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3)	E1
5	NCT02625480	A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4)	E4
6	NCT02926833	A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	E2
7	NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL)	E1
8	NCT03153462	A Multicenter, Open-label, Expanded Access Study of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma.	E4
9	NCT03391466	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
10	NCT03624036	Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (ZUMA-8)	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
11	EUCTR2017-002261-22-DE	A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment.	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
12	EUCTR2017-002261-22-BE	A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment.	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
13	EUCTR2015-005007-86-DE	A Study Evaluating the Safety and Effectiveness of KTE C19 in Subjects with Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) resistant to other treatments.	E5
14	NCT02348216	A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1) ZUMA-1	E5
PharmNetBund			
1	2017-002261-22	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7)	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
2	2015-005007-86	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1)	E5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Ausgeschlossene Studien für das Arzneimittel:

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
ClinicalTrials.gov			
1	NCT02601313	A Phase 2 Multicenter Study	E1

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

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
		Evaluating Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (ZUMA-2)	
2	NCT02614066	A Study Evaluating KTE-C19 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3) (ZUMA-3)	E1
3	NCT02625480	A Multi-Center Study Evaluating KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-4)	E1
4	NCT02926833	A Study Evaluating KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (ZUMA-6)	E2
5	NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-5)	E1
6	NCT03153462	Axicabtagene Ciloleucel Expanded Access Study (ZUMA-9)	E4
7	NCT03391466	A Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7)	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
8	NCT03624036	Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (ZUMA-8)	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
9	NCT03642626	MT2017-45:CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
EUCTR			
1	2015-005008-27	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-C19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2)	E1
2	2015-005009-35	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3)	E1
3	2015-005010-30	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic	E1

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

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
		Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4)	
4	2017-001912-13	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5)	E1
5	2017-002261-22	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7)	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
ICTRP			
1	EUCTR2017-002261-22-ES	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) - ZUMA-7	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
2	JPRN-JapicCTI-183914	A Phase 2 Multicenter, Open-label, Single-arm Study of KTE-C19 in Japanese Patients with Refractory or Relapsed Large B Cell Lymphoma	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
3	NCT02601313	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-C19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (ZUMA-2)	E1
4	NCT02614066	A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3)	E1
5	NCT02625480	A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4)	E4
6	NCT02926833	A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	E2
7	NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL)	E1
8	NCT03153462	A Multicenter, Open-label, Expanded Access Study of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma.	E4

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

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
9	NCT03391466	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
10	NCT03624036	Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (ZUMA-8)	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
11	EUCTR2017-002261-22-DE	A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment.	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
12	EUCTR2017-002261-22-BE	A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment.	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.
PharmNetBund			
1	2017-002261-22	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7)	Studie noch nicht abgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten vor.

Ausgeschlossene Studien für die Suche nach Vergleichstherapien:

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00027560	Melphalan, Fludarabine, and Alemtuzumab Followed by Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer	E1
2	NCT00039195	Chemotherapy and Rituximab With or Without Total-Body Irradiation and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Lymphoma	E1
3	NCT00040846	Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Low-Dose Total Body Irradiation Before Donor Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematological Malignancies	E1
4	NCT00049036	Combination Chemotherapy and Rituximab in Treating Patients With HIV-Associated Stage I, Stage II, Stage III, or Stage IV Non-Hodgkin's Lymphoma	E1
5	NCT00049504	Haploidentical Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer	E1

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

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
6	NCT00054327	Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer	E1
7	NCT00054639	Oblimersen Sodium and Rituximab in Treating Patients With Recurrent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	E1
8	NCT00054665	PS-341 Alone and PS-341 Plus EPOCH Chemotherapy to Treat Non-Hodgkin's Lymphoma	E2
9	NCT00057811	Rituximab, Rasburicase, and Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Advanced B-Cell Leukemia or Lymphoma	E1
10	NCT00057954	Reduced-Intensity Regimen Before Allogeneic Transplant for Patients With Relapsed Non-Hodgkin's or Hodgkin's Lymphoma	E1
11	NCT00070018	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone, and Radiation Therapy Followed By Rituximab and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Stage I or Stage II Non-Hodgkin's Lymphoma	E2
12	NCT00072514	Gemcitabine Hydrochloride, Carboplatin, Dexamethasone, and Rituximab in Treating Patients With Previously Treated Lymphoid Malignancies	E2
13	NCT00073918	Iodine I 131 Tositumomab, Etoposide and Cyclophosphamide Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma	E1
14	NCT00073957	Y 90 Ibritumomab Tiuxetan & Rituximab Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	E2
15	NCT00078949	Comparison of Two Salvage Chemotherapy Regimens Before Autologous Stem Cell Transplantation With or Without Maintenance Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma	E1
16	NCT00088881	Rituximab, Combination Chemotherapy, and 90-Yttrium Ibritumomab Tiuxetan for Patients With Stage I or II Non-Hodgkin's Lymphoma	E1
17	NCT00089011	Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Total-Body Irradiation With or Without Fludarabine Phosphate Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer	E1
18	NCT00089141	Mycophenolate Mofetil (MMF) for Treatment of Chronic Graft-versus-host Disease (GVHD)	E1
19	NCT00105001	Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil With or Without Sirolimus in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer	E1
20	NCT00107380	Iodine I 131 Tositumomab, Rituximab, and	E1

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

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
		Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Stage II, Stage III, or Stage IV Non-Hodgkin's Lymphoma	
21	NCT00109928	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II, Stage III, or Stage IV Peripheral T-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	E1
22	NCT00112593	Fludarabine and Total-Body Irradiation Followed By Donor Stem Cell Transplant and Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil in Treating HIV-Positive Patients With or Without Cancer	E1
23	NCT00118352	Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Total-Body Irradiation Followed by Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer	E1
24	NCT00121186	Fludarabine, Melphalan, and Donor Stem Cell Transplant Followed By Tacrolimus and Methotrexate in Treating Patients for Relapsed Lymphoma	E1
25	NCT00121199	Combination Chemo, Rituximab, and Bevacizumab in Older Patients With Stage II-IV Diffuse Large B-Cell Lymphoma	E2
26	NCT00134004	Fludarabine, Cyclophosphamide, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant for Hematologic Cancer	E1
27	NCT00225212	Rituximab After Autologous Stem Cell Transplant for Relapsed B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma	E2
28	NCT00238433	Busulfan, Melphalan, and Thiotepa in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin's or Non-Hodgkin's Lymphoma	E1
29	NCT00244985	Rituximab and Liposomal Doxorubicin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma	E2
30	NCT00245037	Busulfan, Fludarabine, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer	E1
31	NCT00248547	Aprepitant in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Who Are Undergoing a Stem Cell Transplant	E2
32	NCT00255684	Fludarabine, Cyclophosphamide, and Total-Body Irradiation Followed by Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Umbilical Cord Blood Transplant for Hematologic Cancer	E1
33	NCT00274924	Rituximab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II, Stage III, or Stage IV Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	E1
34	NCT00281879	Donor Stem Cell Transplant or Donor White	E1

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

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
		Blood Cell Infusions in Treating Patients With Hematologic Cancer	
35	NCT00288067	Fenretinide and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	E2
36	NCT00293384	Aprepitant, Granisetron, & Dexamethasone in Preventing Nausea & Vomiting in Pts. Receiving Cyclophosphamide Before a Stem Cell Transplant	E2
37	NCT00301821	Monoclonal Antibody Therapy and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II, Stage III, or Stage IV Diffuse Large B-Cell Lymphoma	E1
38	NCT00355199	Comparison of HD Chemotherapy Followed by Auto-transplant and R-CHOP in High Risk Patients With DLBCL	E1
39	NCT00365768	Glutamine in Treating Neuropathy Caused by Vincristine in Young Patients With Lymphoma, Leukemia, or Solid Tumors	E1
40	NCT00369564	Glutamic Acid in Reducing Nerve Damage Caused by Vincristine in Young Patients With Cancer	E1
41	NCT00379574	Bortezomib Plus CHOP Every 2 Weeks for Advanced Stage DLBCL	E2
42	NCT00387959	Chemotherapy, Radiation Therapy, Rituximab, and Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	E1
43	NCT00389818	Combination Chemotherapy and Rituximab in Treating Patients With Newly Diagnosed AIDS-Related B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	E1
44	NCT00425802	Chemotherapy, Total-Body Irradiation, Rituximab, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia	E1
45	NCT00438880	Agatolimod Sodium, Rituximab, and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma	E2
46	NCT00448201	Reduced-Intensity Busulfan and Fludarabine With or Without Antithymocyte Globulin Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Disease	E1
47	NCT00448357	Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Busulfex-based Regimen	E1
48	NCT00450385	Genes in Predicting Outcome of Patients With DLBCL Treated With Rituximab and Combination Chemotherapy (R-CHOP)	E2
49	NCT00453206	Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Diseases	E1
50	NCT00472056	Rituximab in Addition to Autologous Transplantation With BEAM for Patients With Lymphoid Malignancies	E1
51	NCT00482053	Phase 2 Poor Risk DLBCL of TLI and ATG	Abgebrochen wegen

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

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
		Followed by Matched Allogeneic HT as Consolidation to Autologous HCT	mangelnder Rekrutierung
52	NCT00486759	A Study of Bevacizumab (Avastin) in Combination With Rituximab (MabThera) and CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin Doxorubicin , Oncovin Vincristine , Prednisone) Chemotherapy in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma	E1
53	NCT00504751	Phase II Study of "VIPER" Chemotherapy in Rel/Ref DLBCL	E2
54	NCT00513474	Rasburicase in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Cancer or Other Disease Undergoing Donor Stem Cell Transplant	E1
55	NCT00532259	CT-011 MAB in DLBCL Patients Following ASCT	E2
56	NCT00536978	Natural Killer (NK) Cell Adback After Allogeneic Stem Cell Transplant With Campath-IH Plus Chemorx for Patients With Lymphoid Malignancies	E2
57	NCT00559104	Combination Chemotherapy With or Without Total-Body Irradiation Followed By Stem Cell Transplant in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma	E1
58	NCT00561418	Vorinostat After Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Lymphoma	E2
59	NCT00566228	Two Different Methods of Collecting Stem Cells For an Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Diffuse Large Cell Lymphoma	E1
60	NCT00569309	Immune Reconstitution After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transpl for High-Risk Lymphoma	E2
61	NCT00589563	Sirolimus, Tacrolimus, and Antithymocyte Globulin in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant For Hematological Cancer	E1
62	NCT00601718	Vorinostat, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Previously Untreated T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma	E2
63	NCT00608517	Treatment of Single or Double Umbilical Cord Trans + Graft-versus-host Disease (GVHD) Prophylaxis w/ Tacrolimus & Mycophenolate Mofetil	E1
64	NCT00611351	Busulfan, Cyclophosphamide, and Antithymocyte Globulin Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer	E1
65	NCT00617929	Antithymocyte Globulin, Clofarabine, and Rituximab in Treating Patients After an Unsuccessful Stem Cell Transplant	E1
66	NCT00619645	Donor Peripheral Stem Cell Transplant, Fludarabine, and Busulfan in Treating Patients	E1

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

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
		With Hematologic Cancers	
67	NCT00622388	Ofatumumab in Patients With Relapsed/Progressive Diffused Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Ineligible for or Relapse/Progression After Transplant	E2
68	NCT00625729	Donor Natural Killer Cell Infusion, Rituximab, Aldesleukin, and Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia	E1
69	NCT00667615	Trial of Vorinostat in Combination With Cyclophosphamide, Etoposide, Prednisone and Rituximab for Elderly Patients With Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	E2
70	NCT00691015	Sirolimus, Tacrolimus, and Antithymocyte Globulin in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Cancer Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant	E1
71	NCT00691652	Clofarabine and Rituximab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma	E2
72	NCT00695409	Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan Plus High-Dose BEAM Followed By ASCT For Relapsed B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	E1
73	NCT00719849	Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematological Cancer or Other Disease	E1
74	NCT00755040	Cyclosporine Eye Drops in Preventing Graft-Versus-Host Disease of the Eye in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer or Bone Marrow Failure Disorder	E1
75	NCT00765245	Lenalidomide With or Without Rituximab After Standard Chemotherapy in Treating Patients With Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	E2
76	NCT00782379	Combination Chemotherapy, Donor Stem Cell Transplant, Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Hematologic Cancer	E1
77	NCT00787761	Early Administration of ATG Followed by Cyclophosphamide, Busulfan and Fludarabine Before a Donor Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Cancer	E1
78	NCT00789776	Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, Total-Body Irradiation, and Donor Bone Marrow Transplant Followed by Donor Natural Killer Cell Therapy, Mycophenolate Mofetil, and Tacrolimus in Treating Patients With Hematologic Cancer	E1
79	NCT00790036	Phase III Study of RAD001 Adjuvant Therapy in Poor Risk Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) of RAD001 Versus Matching Placebo After Patients Have Achieved Complete Response With First-line Rituximab-chemotherapy	E1

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

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
80	NCT00795769	Ondansetron in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Stem Cell Transplant	E2
81	NCT00818961	Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer	E1
82	NCT00823719	Phase II Study of Ofatumumab Plus Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide (ICE) or Dexamethasone, Cytarabine, Cisplatin (DHAP) Chemotherapy Regimen in Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL)	E2
83	NCT00851552	Bortezomib, Doxorubicin Hydrochloride Liposome, and Rituximab in Treating Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma That Has Relapsed or Not Responded to Treatment	E2
84	NCT00856388	Fludarabine Phosphate, Melphalan, Total-Body Irradiation, Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Bone Marrow Failure Disorders	E1
85	NCT00867087	Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Plus Rituximab In Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	E2
86	NCT00867529	Rituximab in Treating Patients Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory B-cell Lymphoma	E1
87	NCT00869999	Everolimus Plus Rituximab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	E2
88	NCT00931918	Study to Assess the Effectiveness of RCHOP With or Without VELCADE in Previously Untreated Non-Germinal Center B-Cell-like Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients	E1
89	NCT00972478	Vorinostat, Rituximab, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II, Stage III, or Stage IV Diffuse Large B-Cell Lymphoma	E1
90	NCT00992446	Bortezomib and Vorinostat as Maintenance Therapy After Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma	E2
91	NCT01004991	Phase I/II Trial of R-CHOP + Azacytidine in Diffuse Large B Cell Lymphoma	E1
92	NCT01014208	Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	E1
93	NCT01040871	Study of the Combination of VELCADE, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With Newly Diagnosed Non-Germinal Center B-Cell Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma	E1
94	NCT01076270	Plerixafor and Filgrastim For Mobilization of Donor Peripheral Blood Stem Cells Before A	E1

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

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
		Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies	
95	NCT01110135	Bendamustine Hydrochloride, Etoposide, Dexamethasone, and Filgrastim For Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Refractory or Recurrent Lymphoma or Multiple Myeloma	E2
96	NCT01116232	Sirolimus, Tacrolimus, Thymoglobulin and Rituximab as Graft-versus-Host-Disease Prophylaxis in Patients Undergoing Haploidentical and HLA Partially Matched Donor Hematopoietic Cell Transplantation	E1
97	NCT01118013	Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed Hematologic Malignancies or Secondary Myelodysplasia Previously Treated With High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplant	E1
98	NCT01118845	Study of SyB L-0501 in Combination With Rituximab to Treat Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	E1
99	NCT01120834	Study of 5-azacitidine in Combination With Vorinostat in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large b Cell Lymphoma (DLBCL)	E2
100	NCT01144403	A Study of MabThera (Rituximab) Addition to Regularly Prescribed Chemotherapy in Patients With Untreated Mantle Cell Lymphoma	E1
101	NCT01165112	Bendamustine Hydrochloride, Rituximab, Etoposide, and Carboplatin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma	E2
102	NCT01193842	Vorinostat and Combination Chemotherapy With Rituximab in Treating Patients With HIV-Related Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Other Aggressive B-Cell Lymphomas	E1
103	NCT01197560	Study of Lenalidomide to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	E2
104	NCT01231412	Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in Treating Patients With Hematologic Malignancies Undergoing Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant	E1
105	NCT01234467	Bendamustine + Rituximab in Older Patients With Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma	E1
106	NCT01282476	Panobinostat With Rituximab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	E2
107	NCT01287741	A Study of Obinutuzumab in Combination With CHOP Chemotherapy Versus Rituximab With CHOP in Participants With CD20-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma (GOYA)	E1
108	NCT01397825	MLN8237 in Patients With Relapsed or	E2

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

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
		Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab +/- Vincristine	
109	NCT01414855	A Study of Obinutuzumab RO5072759 (GA101) in Combination With CHOP Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma (GATHER)	E1
110	NCT01419795	Lenalidomide With or Without Rituximab in Treating Patients With Progressive or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, Prolymphocytic Leukemia, or Non-Hodgkin Lymphoma Previously Treated With Donor Stem Cell Transplant	E1
111	NCT01427881	Cyclophosphamide for Prevention of Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Hematological Malignancies	E1
112	NCT01453205	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	E2
113	NCT01529827	Fludarabine Phosphate, Melphalan, and Low-Dose Total-Body Irradiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies	E1
114	NCT01649856	A Study of Subcutaneous Versus Intravenous MabThera/Rituxan (Rituximab) in Combination With CHOP Chemotherapy in Patients With Previously Untreated CD20-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma	E1
115	NCT01678443	Monoclonal Antibody Therapy Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies	E1
116	NCT01680991	A Study of Obinutuzumab in Chinese Participants With CD20+ Malignant Disease	E2
117	NCT01691898	A Study of Pinatuzumab Vedotin (DCDT2980S) Combined With Rituximab or Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) Combined With Rituximab or Obinutuzumab in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)	E2
118	NCT01724021	A Study of Participant Preference With Subcutaneous Versus Intravenous MabThera/Rituxan in Participants With CD20+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma or CD20+ Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma Grades 1, 2 or 3a	E1
119	NCT01789255	Vorinostat, Tacrolimus, and Methotrexate in Preventing GVHD After Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Malignancies	E1
120	NCT01812005	Alisertib With and Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory	E2

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

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
		B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	
121	NCT01925612	Study of Brentuximab Vedotin Combined With RCHOP or RCHP in Front-line Treatment of Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)	E1
122	NCT01987505	MabRella Study: A Study to Evaluate the Safety of Switching From Intravenous to Subcutaneous Administration of Rituximab During First-Line Treatment for Lymphoma	E1
123	NCT02038933	Study of Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) That Have Either Failed or Are Not Eligible for Autologous Stem Cell Transplant (CheckMate 139)	E1
124	NCT02205333	A Phase 1b/2 Safety and Tolerability Study of MEDI6469 in Combination With Therapeutic Immune Agents or Monoclonal Antibodies.	E2
125	NCT02366663	BEAM vs. 90-Yttrium Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®)/BEAM With ASCT for Relapsed DLBCL	E2
126	NCT02420210	Bendamustine, Obinutuzumab, and Dexamethasone in Older Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma	E2
127	NCT02486952	MabThera (Rituximab) in Combination With CHOP (or CHOP-like) Chemotherapy in Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma	E1
128	NCT02531308	Metformin in Combination With Standard Induction Therapy for Large B-cell Lymphoma (DLBCL)	E1
129	NCT02815397	DA-EPOCH-Rituximab/Metformin (RM) for Double Hit Lymphoma	E1
130	NCT02877082	Tacrolimus, Bortezomib, & Thymoglobulin in Preventing Low Toxicity GVHD in Donor Blood Stem Cell Transplant Patients	E1
131	NCT00134017	Combination Chemotherapy, Bone Marrow Transplant, and Post Transplant Cyclophosphamide for Hematologic Cancer	E1
132	NCT00379574	Bortezomib Plus CHOP Every 2 Weeks for Advanced Stage DLBCL	E2
133	NCT00416312	Iodine I 131 Tositumomab or Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma	E2
134	NCT00736450	Oblimersen Sodium and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage I, Stage II, Stage III, or Stage IV Diffuse Large B-Cell Lymphoma	E1
135	NCT01232556	A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab For Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Patients Who Are Not Candidates For Intensive High-Dose Chemotherapy	E2
136	NCT01686165	Belinostat and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Patients W/Relapsed Aggressive B-Cell NHL	E2
EUCTR			

Nummer	Registernummer	Studie	Verletztes Einschlusskriterium
1	2004-001117-34	A Phase II Multicenter, Open-Label, Clinical And Pharmacokinetic Study Of Aplidin® As A 1-Hour Weekly IV Infusion, In Patients With Relapsed Or Refractory aggressive non-Hodgkin's Lymphoma	E2
2	2009-012280-34	A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 2 Study of the Combination of VELCADE, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (VR-CAP) or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin	E1
3	2010-020147-12	An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Administered in Combination with Rituximab Compared to Defined Investigator's Choice Therapy in Subjects with Relapsed or Refractor	E2
PharmNet.Bund			
1	2009-009256-20	Ofatumumab versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy followed by ASCT in Relapsed or Refractory DLBCL	E1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-141 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 4-141 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZUMA-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		

3	<p>Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))</p>	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch bestätigtes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL), primär mediastinales B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell-Lymphoma, PMBCL) oder transformiertes follikuläres Lymphom (TFL) • Refraktäre Erkrankung definiert als eines oder mehrere der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Remission während der Erstlinien-Therapie; Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie nicht vertragen haben, werden ausgeschlossen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Progrediente Erkrankung (Progressive Disease, PD) als bestes Ansprechen auf die Erstlinien-Therapie ▪ Stabile Erkrankung (Stable Disease, SD) als bestes Ansprechen nach mindestens 4 Zyklen der Erstlinien-Therapie (z. B. 4 Zyklen R-CHOP [Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison]) mit SD-Dauer nicht länger als 6 Monate nach der letzten Dosis ○ Keine Remission während der zweiten oder weiteren Therapielinien <ul style="list-style-type: none"> ▪ PD als bestes Ansprechen auf die letzte Therapie ▪ SD als bestes Ansprechen nach mindestens 2 Zyklen der letzten Therapielinie mit SD-Dauer nicht länger als 6 Monate nach der letzten Dosis ○ Refraktär nach autologer Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Auftreten der Krankheitsprogression oder eines Rezidivs ≤ 12 Monate nach ASCT (bei rezidierten Patienten ist das Vorliegen von durch Biopsie bestätigtem Wiederauftreten obligatorisch) ▪ Kein Ansprechen oder Rezidiv nach der letzten Therapielinie einer Salvage-Therapie • Patienten mussten eine Vortherapie erhalten haben, einschließlich einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper sowie einer Chemotherapie mit Anthrazyklinen • Messbare Erkrankung nach den revidierten Kriterien der International Working Group für Ansprechen • Kein Befall oder Verdacht eines Befalls des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Lymphomen • 18 Jahre oder älter
---	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 • Adäquate Funktion von Knochenmark, Nieren, Leber, Lunge und Herz <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer allogenen Stammzelltransplantation • Vorangegangene zielgerichtete Therapie gegen CD19 mit Ausnahme von Patienten, die in dieser Studie Axi-Cel erhalten haben und für eine erneute Behandlung in Frage kommen • Vorangegangene Therapie mit einem chimären Antigen-Rezeptor (CAR) oder einer anderen genetisch modifizierten T-Zell-Therapie • Vorliegen einer Infektion (bakterielle, virale oder Pilzinfektion), die unkontrolliert ist oder intravenöse Antibiotika-Behandlung benötigt • Vorgeschichte oder Vorliegen einer Störung des ZNS wie z. B. Anfallsleiden, zerebrovaskuläre Ischämie/Hämorrhagie, Demenz, Erkrankungen des Kleinhirns oder jegliche Autoimmunerkrankung mit Beteiligung des ZNS <p>Mit dem Beginn der Leukapherese galt der Patient als eingeschlossen.</p> <p>Die Studie wurde in 24 Studienzentren (23 in den USA und 1 in Israel) durchgeführt.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Der Screening-Zeitraum begann an dem Tag, an dem der Patient die Einwilligung für die Teilnahme an der Studie unterschrieben hatte. Zusätzlich zu den Einschlusskriterien durften die Patienten keine Anzeichen einer klinisch signifikanten Infektion haben. Mit dem Beginn der Leukapherese galt der Patient als eingeschlossen.</p> <p>Die Konditionierungsphase fing an Tag -5 an und dauerte bis zur geplanten Gabe von Axi-Cel an Tag 0.</p> <p>Alle Patienten wurden nach der Infusion von Axi-Cel für die Beobachtung und das Management von unerwünschten Ereignissen (UEs) für mindestens 7 Tage hospitalisiert. Die nachfolgenden Studienvisiten werden in Woche 2 (± 2 Tage), Woche 4 (± 3 Tage), im Monat 2 (± 1 Woche) und Monat 3 (± 1 Woche) durchgeführt.</p> <p>Es wurde ein langfristiges Follow-up für die Beurteilung des Krankheitsstatus sowie des Überlebens geplant. Die Visiten fanden anfangs alle 3 Monate bis zum Monat 18 statt. Ab dann werden die Visiten alle 6 Monate bis 5 Jahre und schließlich jährlich für max. 15 Jahre stattfinden.</p> <p>Die Zeit (Median) zwischen der Leukapherese und der Lieferung des Produktes zum Studienzentrum betrug 17 Tage (Spanne: 14 bis 51 Tage). Die Zeit (Median) von der Leukapherese bis zur Infusion des Medikamentes lag bei 23 Tagen (Spanne: 15 bis 72 Tage).</p>

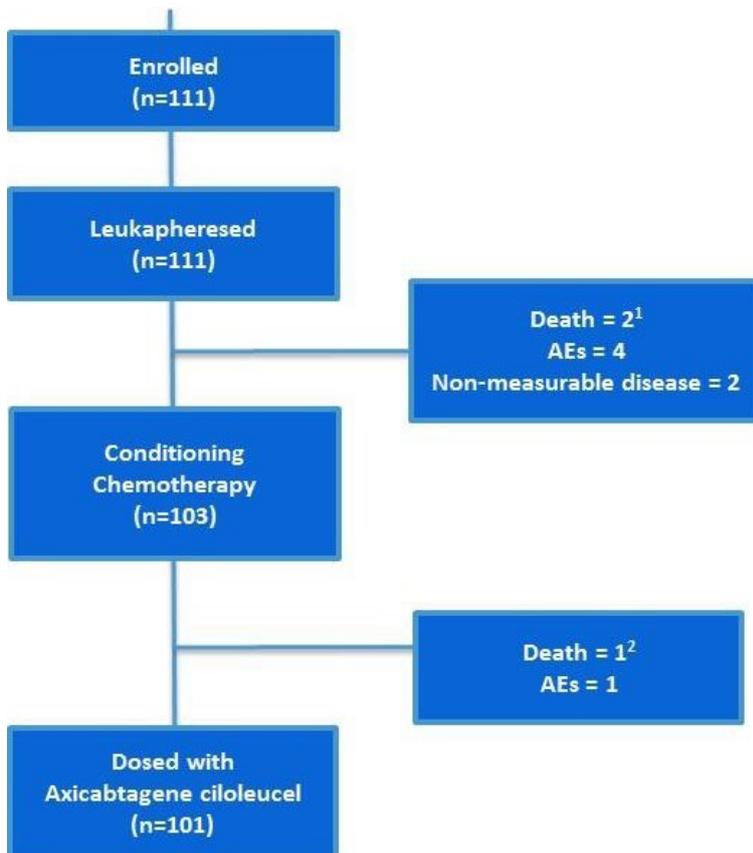
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Studienziel	<p>Primäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit von Axi-Cel mit Hilfe der objektiven Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) bei Patienten mit Chemotherapie-refraktärem aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) (DLBCL, PMBCL und TFL) <p>Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Axi-Cel sowie anderen Endpunkten
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR nach Beurteilung des Prüfarztes <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) nach Beurteilung des Prüfarztes • Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) nach Beurteilung des Prüfarztes • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • ORR, DOR und PFS Bewertung durch den zentralen Begutachter • Auftreten unerwünschter Ereignisse • Auftreten signifikanter Laborabweichungen • Inzidenz und Persistenz von Antikörpern gegen Axi-Cel oder Antikörper gegen bovines Serumalbumin • Konzentrationen und Persistenz von CAR-T-Zellen in Serumproben • Spiegel und Persistenz von Zytokinen in Serumproben • Patientenanteil mit einem positiven RCR-Bluttest • Merkmale des Produktes und der Exposition, einschließlich der gewichtsadjustierten Dosis von Axi-Cel, des Transduktionsverhältnisses, der Gesamt-CAR-T-Zellen, der Gesamt-T-Zellen, des CD4/CD8-Verhältnisses und der T-Gedächtniszellen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	<p>Es sollten ca. 72 Patienten in der Kohorte 1 und mindestens 20 Patienten in der Kohorte 2 eingeschlossen werden. Das einarmige Design der Studie wurde so geplant, dass die Verbesserung der ORR durch einen Vergleich zwischen den Patienten der Studie und einer historischen Kontrollgruppe messbar ist. Angesichts der Stichprobengröße hat die Studie eine mindestens 90%ige Power, um mit einem einseitigen Alpha von 0,025 zwischen einer aktiven Therapie mit einer echten Ansprechrate von 40 % im Vergleich zu einer Therapie mit einer Ansprechrate von 20 % oder weniger unterscheiden zu können.</p> <p>Die ORR für Kohorte 1 sollte mit einem einseitigen Alpha von 0,022 getestet werden und die ORR in der gepoolten Analyse des modified Intention to Treat (mITT)-Analyse-Sets sollte mit einem einseitigen Alpha von 0,0075 getestet werden.</p> <p>Interimsanalyse</p> <p>Die IA1-Futility-Analyse wurde durchgeführt, nachdem 20 Patienten 3 Monate nach der Behandlung mit Axi-Cel beobachtet wurden. Da die Kriterien für die Futility nicht erfüllt wurden, wurde die Studie fortgesetzt.</p> <p>Die IA2-Wirksamkeits- und Safety-Analyse sollte durchgeführt werden, wenn 50 Patienten in der Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets bereits die Infusion von Axi-Cel bekommen haben und 3 Monate beobachtet wurden.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekte, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	<p>Nicht zutreffend.</p> <p>Die Patienten wurden je nach Erkrankung Kohorte 1 (DLBCL) oder Kohorte 2 (PMBCL und TFL) zugewiesen.</p>
9	Verblindung	ZUMA-1 ist eine offene Studie. Weder die Studienteilnehmer noch die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Statistische Methoden	<p>IA1</p> <p>Die IA1-Futility- und Safety-Analyse sollte durchgeführt werden, wenn 20 Patienten in der Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets bereits die Infusion von Axi-Cel bekommen haben und 3 Monate beobachtet wurden. Die Futility-Analyse basierte auf einer Rho- (Parameter 0,35) Beta-Ausgabefunktion. Ausgehend von dieser Grenze würde ein p-Wert > 0,393 das Futility-Kriterium erfüllen. Die Analysegrenze basierte auf einer normalen Approximation des Binomientests. Die Futility-Analyse sollte mit einem exakten Binomientest durchgeführt werden. Unter der Nullhypothese lag die Wahrscheinlichkeit bei 63 %, auf die Futility-Analyse verzichten zu können. Werden die Futility-Kriterien erfüllt oder Sicherheitsbedenken festgestellt, könnte das Data Safety Monitoring Board (DSMB) eine Änderung der Studiendurchführung empfehlen. Das Futility-Kriterium wurde bei IA1 nicht erfüllt und das DSMB empfahl, die Studie wie geplant fortzusetzen.</p> <p>IA2</p> <p>Die IA2-Wirksamkeits- und Safety-Analyse sollte durchgeführt werden, wenn 50 Patienten in der Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets bereits die Infusion von Axi-Cel bekommen haben und 3 Monate beobachtet wurden. Diese Interim-Analyse basiert auf einer Pocock-Grenze der Alpha-Ausgabefunktionen der Lan-DeMets-Familie. Der für die Bewertung der Wirksamkeit in IA2 verwendete Alpha-Wert betrug 0,017. Unter der Alternativhypothese lag die Wahrscheinlichkeit bei 84 %, dass die Kriterien für die Wirksamkeit erfüllt werden.</p> <p>Primäre Analyse</p> <p>Die primäre Analyse von Kohorte 1 sollte durchgeführt werden, wenn 72 Patienten in der Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets 6 Monate lang beobachtet wurden. Die Pocock-Grenze der Alpha-Ausgabefunktion von Lan-DeMets wurde verwendet, um das Alpha-Niveau zwischen IA2 und der Primäranalyse von Kohorte 1 zuzuordnen. Bei der Primäranalyse von Kohorte 1 wurde ein nominales einseitiges Alpha von 0,011 verwendet, um die Wirksamkeit zu testen. Die Kohorte 1 erfüllte den Studienendpunkt zum Zeitpunkt der IA2 und daher wurde die geplante primäre Inferenzanalyse der Kohorte 1 nicht durchgeführt.</p> <p>Die Primäranalyse und die Inferenztests der Kohorten 1 und 2 sollten durchgeführt werden, wenn 92 Patienten (72 Patienten in der Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets und 20 Patienten in der Kohorte 2 des mITT-Analyse-Sets) bereits die Infusion von Axi-Cel bekommen haben und 6 Monate beobachtet wurden. Das nominelle einseitige Alpha, das verwendet wurde, um die Wirksamkeit in diesem kombinierten Set zu testen, betrug 0,0075.</p>
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>111 Patienten wurden in der Studie eingeschlossen. 101 Patienten erhielten die Behandlung mit Axi-Cel. Die Nachbeobachtung der Patienten dauert bis zu 15 Jahre. Nach dem ersten Datenschnitt wurden die Daten von 101 Patienten ausgewertet. Für die Endpunkte ORR und DOR wurde die Sensitivitätsanalyse unter der Verwendung des vollständigen Analyse-Sets durchgeführt.</p> <p>Zehn Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, haben keine Infusion von Axi-Cel erhalten. Acht Patienten haben die konditionierende Chemotherapie nicht erhalten (2 Patienten sind verstorben, 4 Patienten konnten aufgrund von UEs nach der Leukapherese nicht weiter behandelt werden, 2 Patienten wiesen eine nicht-messbare Erkrankung vor der Behandlung auf). Zwei Patienten haben die konditionierende Chemotherapie, aber nicht Axi-Cel erhalten (1 Patient ist verstorben, 1 Patient wies nach der Chemotherapie UEs auf, aufgrund denen eine Gabe von Axi-Cel nicht möglich war). Es wurden insgesamt 19 Protokollabweichungen bei 17 Patienten berichtet. Die häufigste Abweichung war, dass der PET-CT-Scan nicht innerhalb von 28 Tagen vor der Chemotherapie zur Lymphodepletion durchgeführt wurde.</p> <p>Die Einnahme von Begleitmedikation wurde per Protokoll ausgeschlossen. Jedoch wurde eine Einnahme zwischen der Leukapherese und der Infusion mit Axi-Cel nicht als wichtige Abweichung betrachtet, da diese als prophylaktisch oder medizinisch notwendig angesehen wurde. Glukokortikosteroide haben zwei Patienten 7 Tage vor der Leukapherese und 5 Patienten 5 Tage vor der Infusion von Axi-Cel erhalten. Vier Patienten haben zunächst nicht den Einschlusskriterien entsprochen.</p> <p>S. Abbildung 4-64</p>
13	Rekrutierung	<p>Der Datenschnitt für die Primäranalyse fand am 27.01.2017 statt.</p> <p>Es wurde ein langfristiges Follow-up für die Beurteilung des Krankheitsstatus sowie des Überlebens geplant. Die Visiten finden für max. 15 Jahre statt.</p>
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	<p>Die Studie ZUMA-1 ist eine nicht randomisierte Studie. Die Patienten wurden basierend auf ihrer Erkrankung Kohorte 1 (DLBCL) oder Kohorte 2 (PMBCL und TFL) zugewiesen.</p>
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Vollständiges Analyse-Set: 111 Patienten (100 %) • Leukapherese Analyse-Set: 111 Patienten (100 %) • Patienten, die mit Chemotherapie zur Lymphodepletion behandelt wurden: 103 Patienten (93 %) • Safety-Analyse-Set: 101 Patienten (91 %) • Retreatment-Safety-Analyse-Set: 9 Patienten (8 %) • mITT-Analyse-Set: 101 Patienten (91 %) • Retreatment-mITT-Analyse-Set: 9 Patienten (8 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a:	nach TREND 2004.	



¹ Krankheitsprogression

² Tumorlysesyndrom, das in Verbindung mit der Chemotherapie zur Lymphodepletion steht

Abbildung 4-64: Flow-Chart der Patienten in der Studie ZUMA-1

Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die gepoolte Analyse SCHOLAR-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
3	Zielsetzung	<p>Ziele der Analyse waren die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschätzung der Ansprechrate auf die nächste Chemotherapie-Linie bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma, DLBCL), primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma, PMBCL) und transformiertem follikulärem Lymphom (TFL) • Vergleich der geschätzten Ansprechrate aus SCHOLAR-1 mit der in der Primäranalyse von ZUMA-1 beobachteten Ansprechrate • Abschätzung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem DLBCL, PMBCL und TFL • Vergleich des OS zwischen den Patienten aus SCHOLAR-1 und dem Ergebnis der Primäranalyse von ZUMA-1
Methoden		
4	Studiendesign	Bei SCHOLAR-1 handelt es sich um eine retrospektive, gepoolte Analyse auf Patientenebene zur Untersuchung der Ansprechraten und des OS bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem DLBCL, PMBCL und TFL.
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Die retrospektive Analyse umfasste Patienten aus vier verschiedenen Studien bzw. Institutionen: MD Anderson Cancer Center (MDACC), Mayo Clinic and University of Iowa (MC/IA) Specialized Program of Research Excellence (SPORE), der randomisierten Phase-3-Studie LY.12 der National Cancer Institute of Canada (NCIC) Cancer Trials Group (CTG) sowie der Phase-3-Studie CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) der French Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC).
6	Studienteilnehmer	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	<p>Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p>Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p> <p>Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)</p>	<p>Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, wenn sie als refraktär/rezidiert galten und für ihre refraktäre/rezidierte Erkrankung die nächste Linie einer systemischen Therapie begonnen hatten. Eine refraktäre/rezidierte Erkrankung lag dann vor, wenn eine der folgenden Definitionen erfüllt war: progrediente Erkrankung (Progressive Disease, PD) als bestes Ansprechen auf jegliche Chemotherapie-Linie, stabile Erkrankung (Stable Disease, SD) als bestes Ansprechen auf ≥ 4 Zyklen der Erstlinien-Therapie oder auf 2 Zyklen einer späteren Therapielinie oder Rezidiv innerhalb von ≤ 12 Monaten nach autologer Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT). Patienten mussten zuvor mindestens eine Behandlung mit einem Anti-CD20-Antikörper (Ausnahme: CD20-negative Erkrankung) und eine Anthrazyklin-haltige Therapie erhalten haben. Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems sowie einer Diagnose vor dem Jahr 2000 wurden ausgeschlossen.</p> <p>Kollaborierende Institutionen abstrahierten Daten basierend auf dem Vorschlag des SCHOLAR-1-Forschungsprojekts und lieferten diese an Kite Pharma. Kite Pharma überprüfte die Abstraktionsergebnisse und identifizierte die Patienten, die nachgewiesenermaßen alle Kriterien der verwendeten refraktären Definition erfüllten.</p> <p>Nach der Abstraktion wurden die Patienten in refraktäre Subgruppen eingeteilt. Diese Unterteilung basierte auf der ersten Feststellung der Refraktärität im Behandlungsverlauf. Diese refraktären Subgruppen waren primär refraktär, refraktär gegenüber der Zweit- oder Spätlinien-Therapie oder Rückfall ≤ 12 Monate nach ASCT.</p>
6b	<p>Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)</p> <p>Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)</p>	Nicht zutreffend.
7	Variablen	<p>Die erhobenen Endpunkte umfassen die Ansprechrates, die vollständige Ansprechrates (Complete Response Rate, CRR) sowie das OS.</p> <p>Die Bewertung erfolgte durch den Prüfarzt gemäß der International Working Group (IWG) 1999 Kriterien [13].</p>
8	Datenquellen/Messmethoden	Alle Daten wurden retrospektiv aus den medizinischen Unterlagen der Patienten erhoben.
9	Bias	Nicht zutreffend.
10	Studiengröße	636 Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Quantitative Variablen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	<p>OS</p> <p>Das OS wird aus den auf Patientenebene gepoolten Daten des Survival-Analysis-Sets mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode zu bestimmt. Es werden Kaplan-Meier-Kurven, die mittlere Überlebenszeit (95 %-Konfidenzintervall) und die Überlebensraten nach 1 sowie 2 Jahren erhoben.</p> <p>Ansprechrate</p> <p>Vor der Abschätzung der Ansprechrate (Response Rate, RR) sind die Daten des RR-Evaluable-Analysis-Sets hinsichtlich ihrer Konsistenz zwischen den Institutionen mit Hilfe einer Higgins-Q-Statistik zu überprüfen. Dieser Test wird auf einem Signifikanzniveau von 0,10 durchgeführt. Wenn keine signifikante Heterogenität identifiziert wird, werden die Daten auf Patientenebene gepoolt und die RR aus den gepoolten Daten mit Hilfe eines Random-Effect-Modells geschätzt (unter Verwendung von „Institution“ als Zufallseffekt).</p> <p>Die mit Hilfe von SCHOLAR-1 ermittelte RR ist ebenfalls im Vergleich zu den mittels Literaturrecherche identifizierten RR zu bewerten. Die Heterogenität zwischen den RR der in SCHOLAR-1 eingeschlossenen Institutionen und den individuellen Quellen der Literaturrecherche ist mittels Higgins-Q-Statistik auf dem Signifikanzniveau von 0,10 zu überprüfen. Wenn keine signifikante Heterogenität identifiziert wird, wird eine Meta-Analyse zur Kombination der aus SCHOLAR-1 geschätzten RR mit derjenigen aus der Literaturrecherche durchgeführt. Die RR ist mit Hilfe eines DerSimonian & Laird-Random-Effect-Modells unter Berücksichtigung der Studie oder der Institution als Zufallseffekt abzuschätzen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Subgruppen und Interaktionen	<p>Folgende Subgruppen wurden festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich; weiblich) • Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) (0 – 1; 2 – 4) • Internationaler Prognostischer Index (IPI) Risikokategorie (niedriges Risiko [0 – 1]; niedrig-intermediäres Risiko [2]; hoch-intermediäres Risiko [≥ 3]) • Erkrankungsstadium (I – II; III – IV) • Lymphomentität (DLBCL; TFL/PMBCL) • Region (Nordamerika; Europa) • Datenquelle (klinische Studie; retrospektive Datenbank) • Jahr der Diagnose (2000 – 2005; > 2005) • Therapierefraktärität gemäß der ersten Einstufung als therapierefraktär (primär refraktär; refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien; Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT) • Therapierefraktärität gemäß der letzten Einstufung als therapierefraktär (primär refraktär; refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien; Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT) • Primär refraktär (ja; nein) • Refraktär auf 2 oder mehr Therapielinien (ja; nein) • Ansprechen auf die Behandlung der refraktären Erkrankung • Inzidenz von autologer oder allogener Stammzelltransplantation zu jeder Zeit nach Feststellung der Therapierefraktärität (ja; nein)
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Keine Angaben
12d	<p>Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“))</p> <p>Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)</p> <p>Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)</p>	Nicht zutreffend.
12e	Sensitivitätsanalysen	Für die standardisierten Schätzer und die Vergleiche des Ansprechens, des vollständigen Ansprechens sowie des Gesamtüberlebens wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um den Einfluss des ECOG-PS auf die standardisierten Analyseergebnisse zu ermitteln.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	Insgesamt wurden 636 Patienten in der Studie SCHOLAR-1 eingeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> • CORAL: 170 Patienten • LY12: 219 Patienten • MAYO: 82 Patienten • MDACC: 165 Patienten
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Nicht zutreffend.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend.
13c	Flussdiagramm	S. Abbildung 4-65
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend.
a: nach STROBE 2007		

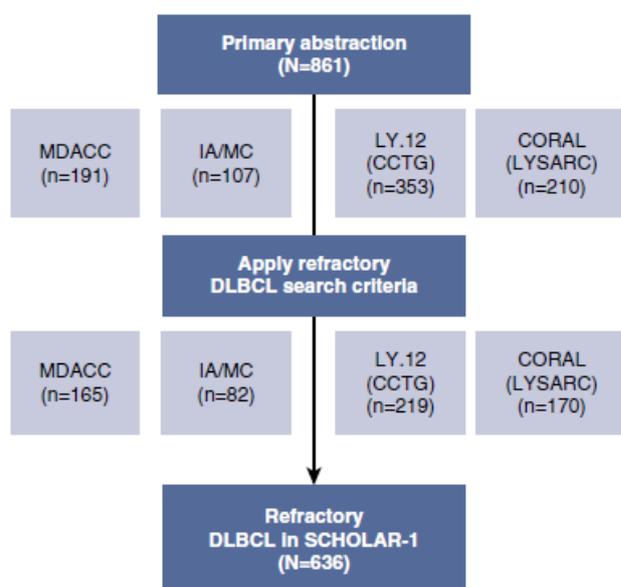


Abbildung 4-65: Flow-Chart der Patienten in der Studie SCHOLAR-1

Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Armand *et al.*, 2008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel	Allogeneic Transplantation with Reduced Intensity Conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin Lymphoma: Importance of Histology for Outcome
2	Hintergrund	Allogene Stammzelltransplantation mit einer Konditionierung von reduzierter Intensität (Reduced Intensity Conditioning Allogeneic Stem Cell Transplantation, RIC SCT) hat das Potenzial, bei Lymphom-Patienten zu einer Langzeitremission zu führen. Die Rolle von RIC SCT in der Behandlung von Lymphomen ist jedoch noch unklar. Insbesondere der relative Nutzen von RIC SCT im Hinblick auf die verschiedenen Lymphomentitäten und die prognostischen Faktoren in dieser Population sind nur unvollständig definiert.
3	Zielsetzung	Retrospektive Analyse der Ergebnisse von 87 Patienten mit fortgeschrittenem Lymphom, die über einen Zeitraum von 6 Jahren eine RIC SCT im Dana-Farber Cancer Institute mit einem homogenen Konditionierungsregime (Fludarabin + niedrig dosiertes Busulfan) erhalten haben
Methoden		
4	Studiendesign	Retrospektive Analyse der Daten des Dana-Farber Cancer Instituts
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Überprüfung der Krankenakten erwachsener Patienten mit Hodgkin-Lymphom (Hodgkin Disease, HD) oder Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) (beschränkt auf indolentes B-Zell-NHL, aggressives B-Zell-NHL oder Mantelzell-Lymphom), die zwischen Juli 2000 und Juli 2006 eine erste RIC SCT im Rahmen des Transplantationsprogramms des Dana-Farber/Brigham and Women's Hospital erhalten haben. Patienten, die ein Transplant aus Nabelschnurblut erhielten, wurden in diese Studie nicht eingeschlossen. Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie/kleinzelliger lymphatischer Leukämie wurden ausgeschlossen, da ihre Ergebnisse bereits zuvor berichtet wurden. Die oben genannten Kriterien wurden von 87 Patienten erfüllt.
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl	Einschlusskriterien: Erwachsene Patienten mit HD oder NHL (beschränkt auf indolentes B-Zell-NHL, aggressives B-Zell-NHL oder Mantelzell-Lymphom), die zwischen Juli 2000 und Juli 2006 eine erste RIC SCT im Rahmen des Transplantationsprogramms des Dana-Farber/Brigham and Women's Hospital erhalten haben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die eine Transplantation aus Nabelschnurblut erhielten • Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie/kleinzelliger lymphatischer Leukämie
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	87 Patienten, davon: <ul style="list-style-type: none"> • 36 Patienten mit HD • 51 Patienten mit NHL (13 Patienten mit indolentem Lymphom, 23 Patienten mit aggressivem Lymphom, 15 Patienten mit Mantelzell-Lymphom)
7	Variablen	Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival, DFS) • Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) • Kumulative Inzidenz der Progression (Cumulative Incidence of Progression, CIP) • Rezidivfreie Mortalität (Non-Relapse Mortality, NRM) • Graft-versus-host-disease (GVHD) <p>Exposition der Patienten gegenüber der Behandlung: Die Patienten wurden unter Verwendung eines nicht-myeloablativen Regimes bestehend aus Busulfan (0,8 mg/kg/Tag i. v. für 4 Tage) und Fludarabin (30 mg/m²/Tag i. v. für 4 Tage) an Tag -5 bis -2 konditioniert. Die Patienten erhielten Stammzellen aus peripherem Blut (PB) (Ausnahme: 2 Patienten erhielten Knochenmark) an Tag 0. Für Patienten, die PB-Stammzellen erhielten, betrug die mediane Dosis $7,5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg (Spanne: 2,3 – 23,3). Die meisten Patienten erhielten eine GVHD-Prophylaxe, bestehend aus Tacrolimus + Sirolimus +/- niedrig dosiertem Methotrexat. Akute GVHD wurde anhand der modifizierten Glucksberg-Skala bewertet. Die supportive Behandlung bestand für alle Patienten in einer Prophylaxe gegen <i>Pneumocystis jirovecii</i> sowie <i>Varicella zoster/Herpes simplex</i>. Es wurde eine Überwachung der Viruslast für das Cytomegalie-Virus (CMV) durchgeführt, mit einer präemptiven Behandlung in Fällen einer Reaktivierung.</p>
8	Datenquellen/Messmethoden	Als Basis für die Datenerhebung werden die jeweiligen Krankenakten der Patienten herangezogen.
9	Bias	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
10	Studiengröße	Es hat keine formelle Fallzahlplanung stattgefunden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Insgesamt wurden 87 Patienten in die Studie eingeschlossen.
11	Quantitative Variablen	<ul style="list-style-type: none"> • Indolentes NHL • Aggressives NHL • Mantelzell-Lymphom • HD
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	<p>OS und DFS wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. OS war definiert als die Zeit von der allogenen Stammzelltransplantation bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die am Leben waren oder im Follow-up verloren gingen, wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert. PFS war definiert als die Zeit von der allogenen Stammzelltransplantation bis zur Progression oder zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die ohne Progression am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem sie zuletzt als lebend und progressionsfrei beobachtet wurden. Für den Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven wurde der Log-Rank-Test verwendet. Kumulative Inzidenzkurven für Tod ohne Rezidiv und Progression mit oder ohne Tod wurden unter Berücksichtigung der Zeit bis zur Progression und der Zeit bis zum Tod ohne Rezidiv als konkurrierende Ereignisse erzeugt. Die Analyse der konkurrierenden Ereignisse wurde auch verwendet, um die kumulative Inzidenz der GVHD zu bestimmen, wobei Tod ohne GVHD als konkurrierendes Ereignis betrachtet wurde. Der Unterschied zwischen den kumulativen Inzidenzkurven bei Vorliegen eines konkurrierenden Ereignisses wurde mit Hilfe der Gray-Methode getestet. Potenzielle prognostische Faktoren für Überleben, DFS, Progression und Tod ohne Rezidiv wurden im Proportional-Hazards-Modell sowie im Regressionsmodell für konkurrierende Ereignisse untersucht. Der Einfluss von GVHD auf das Ergebnis wurde mit Hilfe des Proportional-Hazards-Modells mit GVHD als zeitabhängiger Variable untersucht. Interaktionsterme einschließlich der Interaktion mit der Zeit wurden im Regressionsmodell mit proportionalen Hazards untersucht. Die proportionalen Hazards wurden für jede Variable von Interesse getestet.</p>
12b	Subgruppen und Interaktionen	<ul style="list-style-type: none"> • Indolentes NHL • Aggressives NHL • Mantelzell-Lymphom • HD
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	OS: Patienten, die am Leben waren oder im Follow-up verlorengingen, wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert. PFS: Patienten, die ohne Progression am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem sie zuletzt als lebend und progressionsfrei beobachtet wurden.
12e	Sensitivitätsanalysen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	87 Patienten, davon: <ul style="list-style-type: none"> • 36 Patienten mit HD • 51 Patienten mit NHL (13 Patienten mit indolentem Lymphom, 23 Patienten mit aggressivem Lymphom, 15 Patienten mit Mantelzell-Lymphom)
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
13c	Flussdiagramm	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
17	Weitere Auswertungen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
a: nach STROBE 2007		

Tabelle 4-145: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Aurer *et al.*, 2007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel	Combination of Ifosfamide, Methotrexate, and Etoposide (IMVP) as a Salvage Therapy for Relapsed and Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma: Retrospective Study
2	Hintergrund	Im Universitätskrankenhaus Zagreb wird IMVP seit mehr als 4 Jahren routinemäßig als Zweitlinien-Therapie bei Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) verwendet. Da nur zwei Studien zur Wirksamkeit dieses Regimes in Fällen von rezidiviertem/refraktärem NHL mit widersprüchlichen Ergebnissen publiziert wurden, wurde eine retrospektive Analyse der im Universitätskrankenhaus Zagreb mit IMVP behandelten Patienten durchgeführt.
3	Zielsetzung	Es existieren widersprüchliche Berichte zu den Ergebnissen einer Behandlung mit IMVP bei Patienten mit aggressivem NHL. Ziel dieser Studie war die retrospektive Auswertung der Behandlung mit IMVP bei NHL im Universitätskrankenhaus Zagreb.
Methoden		
4	Studiendesign	Retrospektive Studie
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Im Zeitraum von April 1997 bis Juni 2001 wurden 28 Patienten aufgrund von aggressivem NHL mit einer IMVP-Kombinationstherapie im Universitätskrankenhaus Zagreb behandelt.
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Einschlusskriterien: Patienten mit aggressivem NHL, die im Universitätskrankenhaus Zagreb von April 1997 bis Juni 2001 mit einer IMVP-Kombinationstherapie behandelt wurden Ausschlusskriterien: Patienten, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllen
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der	28 Patienten, davon: <ul style="list-style-type: none"> • 6 Patienten mit anaplastischem großzelligem Lymphom • 8 Patienten mit folliculärem Lymphom

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kontrollen pro Fall)	<ul style="list-style-type: none"> 14 Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom
7	Variablen	<p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtansprechrage Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) Sicherheit <p>Exposition der Patienten gegenüber der Behandlung: Das Behandlungsregime bestand aus Ifosfamid 1 000 mg/m² an Tag 1 bis 5, Methotrexat 30 mg/m² i. v. an Tag 3 und 10 sowie Etoposid 100 mg/m² i. v. an Tag 1 bis 3. Uromitexan (250 mg/m²) wurde zur Uroprotektion dreimal täglich während der Behandlung mit Ifosfamid gegeben. Die Zyklen wurden alle 3 oder 4 Wochen wiederholt und die Gesamtzahl der Zyklen wurde individuell festgelegt. Im Fall von behandlungsbedingten niedrigen Blutwerten wurde die Behandlung bis zur Erholung der Blutwerte ausgesetzt. Als supportive Behandlung wurden die Patienten angewiesen, prophylaktische antibiotische oder fungizide Arzneimittel zu verwenden. Patienten, die zuvor an neutropenischem Fieber oder Infektionen litten, erhielten prophylaktisch Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF), beginnend an Tag 11 bis zur Erholung der Neutrophilen.</p> <p>Subgruppen: Untersuchung des Einflusses von histologischem Subtyp, Internationalem prognostischem Index (IPI) und Krankheitsstatus (refraktär vs. rezidiert) auf das OS</p>
8	Datenquellen/Messmethoden	Die Patienten wurden im Universitätskrankenhaus Zagreb behandelt und ihre Daten retrospektiv ausgewertet.
9	Bias	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
10	Studiengröße	Es hat keine formelle Fallzahlplanung stattgefunden. Insgesamt wurden 28 Patienten in die Studie eingeschlossen.
11	Quantitative Variablen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Für die statistische Auswertung der Daten wurde SPSS Windows Version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet. OS und PFS wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Für den Vergleich bezüglich des Überlebens wurde der Log-Rank-Test und für den Gruppenvergleich wurde der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Spearman-Rho-Test verwendet. Das Signifikanzniveau betrug 0,05.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Untersuchung des Einflusses von histologischem Subtyp, IPI und Krankheitsstatus (refraktär vs. rezidiert) auf das OS
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
12e	Sensitivitätsanalysen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	28 Patienten, davon: <ul style="list-style-type: none"> • 6 Patienten mit anaplastischem großzelligem Lymphom • 8 Patienten mit folliculärem Lymphom • 14 Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
13c	Flussdiagramm	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
17	Weitere Auswertungen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
a: nach STROBE 2007		

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Avivi *et al.*, 2014

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel	Matched unrelated donor allogeneic transplantation provides comparable long-term outcome to HLA-identical sibling transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma
2	Hintergrund	Die Rolle der allogenen Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) bei der Behandlung des rezidierten diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) ist noch ungeklärt und basiert auf einer kleinen Fallzahl von Patienten.
3	Zielsetzung	Das Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, die Ergebnisse von Patienten mit DLBCL zu vergleichen, die entweder eine alloSCT mit Spendermaterial von einem Geschwisterteil (Sibling, sib) oder von einem nicht verwandten Spender (Unrelated Donor, URD) erhielten.
Methoden		
4	Studiendesign	Retrospektive Analyse
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Die European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) verwaltet ein zentrales Register, in welchem die Patienten auf Grundlage der Diagnose ihrer zugrundeliegenden Erkrankung sowie der Art der Transplantation identifiziert werden können. Für diese retrospektive Analyse wurden Langzeitergebnisse aus den Jahren 2000 bis 2007 zu DLBCL-Patienten genutzt, die entweder eine URD-alloSCT oder eine sib-alloSCT erhalten haben.
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren • Diagnose DLBCL • Erhalt einer sib-alloSCT oder URD-alloSCT von Januar 2000 bis Dezember 2007 • Patientendaten wurden an die EBMT berichtet Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit alloSCT bei transformiertem Lymphom • Patienten mit alloSCT aus Nabelschnurblut • Patienten mit vorhergehender alloSCT
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der	473 Patienten, davon: <ul style="list-style-type: none"> • 172 mit URD-alloSCT • 301 mit sib-alloSCT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kontrollen pro Fall)	
7	Variablen	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Engraftment • Graft-versus-host-disease (GVHD) • Rezidiv/Progression • Rezidivfreie Mortalität (Non-Relapse Mortality, NRM) <p>Kovariaten:</p> <p>Krankheitscharakteristika zum Zeitpunkt der Diagnose (Stadium, B-Symptome, Lactatdehydrogenase-Spiegel, große Tumormasse), Zeitabstand zwischen Diagnose und alloSCT, Anzahl der vorherigen Behandlungslinien, Anzahl vorheriger Therapielinien, vorherige autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT), Alter bei alloSCT, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) und Krankheitsstatus bei alloSCT, Art des Konditionierungsregimes, Jahr der alloSCT, Stammzellquelle, <i>ex vivo</i> T-Zell-Depletion, <i>in vivo</i> T-Zell-Depletion, Antithymozyten-Globulin- oder Antilymphozyten-Globulin-Gabe, GVHD-Prophylaxe, Übereinstimmung des Geschlechtes zwischen Spender und Empfänger, ABO-Kompatibilität und Spender/Empfänger-Cytomegalievirus (CMV)-Status</p>
8	Datenquellen/Messmethoden	Als Basis für die Datenerhebung werden die Daten des EBMT-Registers herangezogen.
9	Bias	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
10	Studiengröße	Es hat keine formelle Fallzahlplanung stattgefunden. Insgesamt wurden 473 Patienten in die Studie eingeschlossen.
11	Quantitative Variablen	<p>Kovariaten:</p> <p>Krankheitscharakteristika zum Zeitpunkt der Diagnose (Stadium, B-Symptome, Lactatdehydrogenase-Spiegel, große Tumormasse), Zeitabstand zwischen Diagnose und alloSCT, Anzahl der vorherigen Behandlungslinien, Anzahl vorheriger Therapielinien, vorherige ASCT, Alter bei alloSCT, ECOG-PS und Krankheitsstatus bei alloSCT, Art des Konditionierungsregimes, Jahr der alloSCT, Stammzellquelle, <i>ex vivo</i> T-Zell-Depletion, <i>in vivo</i> T-Zell-Depletion, Antithymozyten-Globulin- oder Antilymphozyten-Globulin-Gabe, GVHD-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Prophylaxe, Übereinstimmung des Geschlechtes zwischen Spender und Empfänger, ABO-Kompatibilität und Spender/Empfänger-CMV-Status
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	<p>OS war definiert als die Zeit von der allogenen Stammzelltransplantation bis zum Tod jeglicher Ursache. Überlebende Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert. PFS war definiert als die Zeit von der allogenen Stammzelltransplantation bis zum Rezidiv, zur Krankheitsprogression oder zum Tod. Überlebende Patienten ohne Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert. Sowohl Rezidiv als auch Progression wurden als Krankheitsprogression mit rezidivfreien Todesfällen als konkurrierendem Ereignis definiert. Für NRM galt die folgende Definition: Tod jeglicher Ursache, der ohne vorherige Krankheitsprogression nach der Transplantation auftrat.</p> <p>Das Ziel der Studie war der Vergleich der Ergebnisse von Patienten mit DLBCL, die eine URD-alloSCT erhalten haben, im Vergleich zu denjenigen, die eine sib-alloSCT erhalten haben. Die Analyse wurde bezüglich potenzieller Unterschiede zwischen beiden Gruppen adjustiert. Alle Analysen wurden in der gesamten Patientenkohorte unter Berücksichtigung des Spendertyps (URD-alloSCT versus sib-alloSCT) als Hauptstudienvariable durchgeführt.</p> <p>Die Patienten- und Transplantat-Charakteristika wurden zwischen den beiden Gruppen mit Hilfe des χ^2-Tests oder des Fisher-Exakt-Tests für kategorische Variablen und des t-Tests oder Mann-Whitney-U-Tests für kontinuierliche Variablen verglichen. Die Wahrscheinlichkeiten wurden für PFS und OS vom Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers berechnet und mittels eines zweiseitigen Log-Rank-Tests verglichen. Die Engraftment-Inzidenzen für GVHD, NRM und Rezidiv oder Progression nach alloSCT wurden unter Verwendung kumulativer Inzidenzen berechnet, um den konkurrierenden Ereignissen Rechnung zu tragen.</p> <p>Die Ergebnisse nach der Transplantation für URD- und sib-Spendergruppen wurden mit Hilfe von Cox-Proportional-Hazards-Modellen verglichen, um die Analyse für Patienten-, Krankheits- und Transplantat-bezogene Variablen zu adjustieren.</p> <p>Analyse der Kovariaten: Die Annahme proportionaler Hazards für jeden Faktor wurde mit Hilfe des Cox-Modells unter Verwendung zeitabhängiger Kovariaten getestet. Alle Kovariaten wurden hinsichtlich einer signifikanten Interaktion</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mit dem jeweils untersuchten Hauptfaktor getestet.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Kovariaten: Krankheitscharakteristika zum Zeitpunkt der Diagnose (Stadium, B-Symptome, Lactatdehydrogenase-Spiegel, große Tumormasse), Zeitabstand zwischen Diagnose und alloSCT, Anzahl der vorherigen Behandlungslinien, Anzahl vorheriger Therapielinien, vorherige ASCT, Alter bei alloSCT, ECOG-PS und Krankheitsstatus bei alloSCT, Art des Konditionierungsregimes, Jahr der alloSCT, Stammzellquelle, <i>ex vivo</i> T-Zell-Depletion, <i>in vivo</i> T-Zell-Depletion, Antithymozyten-Globulin oder Antilymphozyten-Globulin-Verabreichung, GVHD-Prophylaxe, Übereinstimmung des Geschlechtes zwischen Spender und Empfänger, ABO-Kompatibilität und Spender/Empfänger-CMV-Status
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Analyse der Kovariaten: Für die Kovariaten mit einem Anteil an fehlenden Daten > 10 % wurde eine separate Kategorie mit dem Titel „fehlt“ erzeugt, um einen Informationsverlust in der multivariaten Analyse zu vermeiden.
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“)) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	OS: Überlebende Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert. PFS: Überlebende Patienten ohne Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert.
12e	Sensitivitätsanalysen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	473 Patienten, davon: <ul style="list-style-type: none"> • 172 mit URD-alloSCT • 301 mit sib-alloSCT
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	15 Patienten waren an Tag +14 nach der allogenen Stammzelltransplantation verstorben und konnten daher bezüglich des Engraftments nicht mehr ausgewertet werden.
13c	Flussdiagramm	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
17	Weitere Auswertungen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
a: nach STROBE 2007		

Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bacher *et al.*, 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel	Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity?
2	Hintergrund	Bisher ist unklar, welches das beste Konditionierungs-Regime im Vorfeld einer allogenen Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) bei Patienten mit diffus großzelligen B-Zell Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) ist.
3	Zielsetzung	Analyse der Daten, die an das Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) für folgende Patienten übermittelt wurden: Patienten mit DLBCL, die eine alloSCT und entweder eine myeloablative Konditionierung (Myeloablative Conditioning, MAC), eine Konditionierung von reduzierter Intensität (Reduced Intensity Conditioning, RIC) oder eine nicht-myeloablative Konditionierung (Non-Myeloablative Conditioning, NMAC) erhalten haben
Methoden		
4	Studiendesign	Retrospektive Analyse
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Es wurden die Daten aller Patienten mit DLBCL gesichtet, welche von 2000 bis 2009 an das CIBMTR berichtet wurden. Dies schloss erwachsene Empfänger eines ersten allogenen HLA-gematchten, mit T-Zellen angereicherten Transplantats bei primärem Induktionsversagen oder DLBCL-Rezidiv ein.
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit DLBCL Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten im Alter von < 18 oder ≥ 70 Jahren • Zwillingstransplantationen • Patienten mit <i>in vitro</i> T-Zell-depletierten Transplantaten • Verwandter nicht-passender Spender • Vollständiges Ansprechen vor der Transplantation • Patienten mit einem Abstand von weniger als 6 Monaten zwischen autologer und allogener Transplantation • Patienten mit Transplantaten aus Nabelschnurblut • Patienten mit einer zweiten alloSCT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	396 Patienten, davon mit folgender Konditionierung: <ul style="list-style-type: none"> • MAC: 165 Patienten • RIC: 143 Patienten • NMAC: 88 Patienten
7	Variablen	Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Engraftmentrate • Rezidivfreie Mortalität (Non-Relapse Mortality, NRM) • Rezidiv/Progression • Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • Akute Graft-versus-host-disease (aGVHD) • Chronische GVHD (cGVHD) • Todesursache Kovariaten: Karnofsky-Index, Chemotherapie-Sensitivität des Rezidivs, Jahr der Transplantation
8	Datenquellen/Messmethoden	Als Basis für die Datenerhebung werden die Daten der CIBMTR herangezogen.
9	Bias	Da es sich um eine retrospektive multizentrische Registeranalyse handelt, müssen die Limitierungen hinsichtlich der demografischen Daten der Patienten zwischen den drei Konditionierungs-Gruppen mit möglicher Verzerrung beachtet werden.
10	Studiengröße	Es hat keine formelle Fallzahlplanung stattgefunden. Insgesamt wurden 396 Patienten in die Studie eingeschlossen.
11	Quantitative Variablen	Kovariaten: Karnofsky-Index, Chemotherapie-Sensitivität des Rezidivs, Jahr der Transplantation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Patienten-, Krankheits- und Transplantat-bezogene Variablen für die auf der Intensität der Konditionierung basierenden 3 Kohorten (MAC, RIC und NMAC) wurden mit Hilfe des χ^2 -Tests für kategoriale und des Kruskal-Wallis-Tests für kontinuierliche Variablen verglichen. Die univariaten Wahrscheinlichkeiten von PFS und Überleben wurden mittels des Kaplan-Meier-Schätzers berechnet. Die Wahrscheinlichkeiten von aGVHD und cGVHD, NRM und Rezidiv/Progression wurden unter Verwendung kumulativer Inzidenzkurven berechnet, um konkurrierende Ereignisse zu berücksichtigen. Die Konditionierungsregime wurden mittels multivariater Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodellen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		verglichen, um die Ergebnisse bezüglich der signifikant mit diesen assoziierten Risikofaktoren zu adjustieren. Faktoren, die bei $p = 0,05$ signifikant waren, wurden im finalen Modell eingeschlossen.
12b	Subgruppen und Interaktionen	<ul style="list-style-type: none"> • MAC • RIC • NMAC
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
12d	<p>Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“))</p> <p>Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)</p> <p>Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)</p>	Patienten, die ohne Hinweis auf ein Rezidiv ihrer Erkrankung oder eine Progression am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert.
12e	Sensitivitätsanalysen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	<p>396 Patienten, davon mit folgender Konditionierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MAC: 165 Patienten • RIC: 143 Patienten • NMAC: 88 Patienten
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
13c	Flussdiagramm	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
17	Weitere Auswertungen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
a: nach STROBE 2007.		

Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Eyre *et al.*, 2016

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel	Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma
2	Hintergrund	Rezidiertes oder refraktäres (R/R) diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) ist bei Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, mit einem schlechten Überleben verbunden und es bedarf neuer Behandlungsmethoden für diese Patienten. Pixantron ist ein neuartiges Aza-Anthrazendion, welches strukturell mit den Anthrazyklinen verwandt ist und bei R/R DLBCL durch das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) basierend auf den Daten der Studie PIX301 zugelassen ist. Es liegen keine Daten nach der Zulassung durch das NICE vor.
3	Zielsetzung	Der Zweck dieser Studie war es, die Wirksamkeit von Pixantron in einer retrospektiven multizentrischen Untersuchung von Patienten mit R/R DLBCL aus dem Vereinigten Königreich zu untersuchen.
Methoden		
4	Studiendesign	Es handelt sich um eine retrospektive multizentrische Studie.
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Insgesamt wurden Daten bei 60 Zentren angefragt, von denen 33 mindestens einen Patienten behandelt hatten. Daten wurden von 31 dieser Zentren gesammelt. Die Patienten erhielten Pixantron in einem Zeitraum von April 2014 bis Oktober 2015. Die Datenbank wurde im November 2015 gesperrt und analysiert.
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit R/R DLBCL aus dem Vereinigten Königreich • Behandlung mit Pixantron Exposition der Patienten gegenüber der Behandlung: Die Patienten erhielten 1 – 6 Zyklen Pixantron, verabreicht in Abständen von 3 Wochen. Die volle Standarddosis von Pixantron bestand aus 50 mg/m ² an Tag 1, 8 und 15 jedes Zyklus.
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten	96 Patienten, davon wurden 90 Patienten in die finale Analyse eingeschlossen Gründe für den Nicht-Einschluss von Patienten in die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	finale Analyse: <ul style="list-style-type: none"> • 4 Patienten: Daten nicht verfügbar • 1 Patient: ZNS-Beteiligung zum Zeitpunkt der Anwendung von Pixantron • 1 Patienten: verfügbare Daten nicht ausreichend
7	Variablen	Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) • Sicherheit Subgruppen: rezidiert vs. refraktär, Dauer der ersten Remission, dokumentiertes Ansprechen auf Anthrazykline, Anzahl vorheriger Therapielinien
8	Datenquellen/Messmethoden	Als Basis für die Datenerhebung werden die Daten der identifizierten klinischen Zentren verwendet (elektronische oder schriftliche Patientenakten).
9	Bias	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
10	Studiengröße	Es hat keine formelle Fallzahlplanung stattgefunden. Insgesamt wurden 90 Patienten in die finale Analyse eingeschlossen.
11	Quantitative Variablen	Subgruppen: rezidiert vs. refraktär, Dauer der ersten Remission, dokumentiertes Ansprechen auf Anthrazykline, Anzahl vorheriger Therapielinien
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	PFS wurde vom Beginn der Pixantron-Behandlung bis zum Zeitpunkt des Rezidivs, der Krankheitsprogression oder des Todes erhoben oder die Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert. OS wurde vom Beginn der Pixantron-Behandlung bis zum Datum des Todes berechnet oder die Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert. Ein Cox-Regressionsmodell wurde verwendet, um univariate Prädiktoren für PFS zu bestimmen. Unabhängige Prädiktoren wurden mittels multivariater Cox-Regression identifiziert. Alle univariaten Prädiktoren mit $p < 0,2$ waren für den Einschluss in das multivariate Modell geeignet, gefolgt von der Rückwärtsselektion mit dem Akaike-Informationskriterium (Akaike Information Criterion, AIC). Fraktionale Polynome wurden verwendet, um nichtlineare Effekte von kontinuierlichen Variablen zu berücksichtigen. Alle Analysen wurden in STATA 13 durchgeführt.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Subgruppen: rezidiert vs. refraktär, Dauer der ersten Remission, dokumentiertes Ansprechen auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Anthrazykline, Anzahl vorheriger Therapielinien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Für die finale Analyse wurden Patienten ohne oder mit nicht ausreichenden Daten ausgeschlossen.
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“)) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	PFS: Patienten ohne Rezidiv, Krankheitsprogression oder Tod wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert. OS: Patienten, die noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert. Das Follow-up der Patienten wurde zum Zeitpunkt des zuletzt erfolgten Krankenhausbesuches oder Tod zensiert.
12e	Sensitivitätsanalysen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	96 Patienten, davon wurden 90 Patienten in die finale Analyse eingeschlossen Gründe für den Nicht-Einschluss von Patienten in die finale Analyse: <ul style="list-style-type: none"> • 4 Patienten: Daten nicht verfügbar • 1 Patient: ZNS-Beteiligung zum Zeitpunkt der Anwendung von Pixantron • 1 Patienten: verfügbare Daten nicht ausreichend
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Gründe für den Nicht-Einschluss von Patienten in die finale Analyse: <ul style="list-style-type: none"> • 4 Patienten: Daten nicht verfügbar • 1 Patient: ZNS-Beteiligung zum Zeitpunkt der Anwendung von Pixantron • 1 Patienten: verfügbare Daten nicht ausreichend
13c	Flussdiagramm	<pre> graph TD A[60 UK Centres approached] --> B[2 Centres did not respond] A --> C[33 Centres] C --> D[96 patients treated across 33 Centres] D --> E[Data unavailable in 4 patients from across 2 Centres] D --> F[Data collected on 92 consecutive, unselected patients] F --> G[2 cases excluded: 1 with CNS involvement at time of Pixantrone use, 1 inadequate data available] F --> H[90 cases in final analysis] </pre>

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
17	Weitere Auswertungen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
a: nach STROBE 2007		

Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Fenske *et al.*, 2016

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel	Allogeneic Transplantation Provides Durable Remission in a Subset of DLBCL Patients Relapsing after Autologous Transplantation
2	Hintergrund	Patienten mit rezidiertem/refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL), die eine Krankheitsprogression nach autologer Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) erleiden, wird häufig eine allogene SCT (alloSCT) in Betracht gezogen, obwohl es nur wenige Informationen bezüglich der Patientenselektion gibt. Patienten mit rezidivierter Erkrankung nach ASCT haben eine schlechte Prognose und es gibt keinen Konsens bezüglich der optimalen Therapie.
3	Zielsetzung	Identifikation von Patienten mit rezidiertem/refraktärem DLBCL und Krankheitsprogression nach ASCT, die von einer alloSCT hinsichtlich Langzeitüberleben profitieren
Methoden		
4	Studiendesign	Es handelt sich um eine retrospektive multizentrische Studie.
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Es wurden die Daten aller erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit rezidiertem/refraktärem DLBCL, die sich zwischen den Jahren 2000 und 2012 einer alloSCT nach Rezidiv oder Progression nach einer vorherigen ASCT unterzogen haben und für die Daten an das Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) berichtet wurden, gesichtet.
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit rezidiertem/refraktärem DLBCL • AlloSCT nach Rezidiv oder Progression nach einer vorherigen ASCT zwischen den Jahren 2000 und 2012 • Spender: humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-identisches Geschwisterteil oder erwachsene nicht verwandte Spender (Unrelated Donor, URD) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syngene SCT oder SCT von alternativen Spendern (z. B. Nabelschnurblut oder haploidentisch) • Patienten, die ein <i>ex vivo</i> manipuliertes Transplantat erhalten haben (T-Zell-depletierte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder CD34-selektierte Transplantate)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer geplanten Tandem-auto-allo-SCT • Patienten, welche die vorherige ASCT für andere Indikationen als DLBCL erhielten • Patienten, welche die alloSCT für eine andere Indikation als das rezidierte/refraktäre DLBCL (z. B. Transplantatversagen, indolentes Non-Hodgkin-Lymphom [NHL], therapiebedingte hämatologische Malignitäten, usw.) erhalten haben
6b	<p>Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)</p> <p>Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)</p>	503 Patienten
7	Variablen	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidivfreie Mortalität (Non-Relapse Mortality, NRM) • Progression/Rezidiv • Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute und chronische Graft-versus-host-disease (GVHD) • Erholung der Neutrophilenzahl • Erholung der Plättchenzahl <p>Kovariaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NRM: Chemotherapie-Sensitivität, Konditionierungs-Regime, Spendertyp • Progression/Rezidiv: Karnofsky-Index, Chemotherapie-Sensitivität, Zeit zwischen ASCT und alloSCT • PFS: Karnofsky-Index, Chemotherapie-Sensitivität, Zeit zwischen ASCT und alloSCT, Konditionierungs-Regime • OS: Karnofsky-Index, Chemotherapie-Sensitivität, Konditionierungs-Regime, Art der Spende
8	Datenquellen/Messmethoden	<p>Als Basis für die Datenerhebung werden die Daten des CIBMTR herangezogen.</p> <p>Das CIBMTR sammelt Daten auf zwei Ebenen: Transplant Essential Data (TED) und Comprehensive Report Form (CRF)-Daten. TED-Daten umfassen Krankheitstyp, Alter, Geschlecht, Prä-SCT-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erkrankungsstadium und Ansprechen auf Chemotherapie, Datum der Diagnose, Transplantattyp (Knochenmark- und/oder Blutstammzellen), Konditionierungs-Regime, Krankheitsprogression nach der alloSCT und Überleben, Entwicklung einer neuen Malignität und Todesursache. Alle CIBMTR-Zentren tragen TED-Daten zu der Datensammlung bei.</p> <p>Detailliertere Krankheitsinformationen und klinische Informationen vor und nach der alloSCT wurden für eine Untergruppe von registrierten Patienten gesammelt, die aufgrund eines gewichteten Randomisierungsschemas für CRF-Daten ausgewählt wurden. Daten auf TED- und CRF-Ebene werden vor der alloSCT, 100 Tage und 6 Monate nach der alloSCT sowie danach jährlich oder bis zum Tod gesammelt. Daten für die vorliegende Analyse wurden den Berichtsformularen des CIBMTR (TED und CRF) entnommen.</p>
9	Bias	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
10	Studiengröße	Es hat keine formelle Fallzahlplanung stattgefunden. Insgesamt wurden 503 Patienten in die Studie eingeschlossen.
11	Quantitative Variablen	<p>Kovariaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NRM: Chemotherapie-Sensitivität, Konditionierungs-Regime, Spendertyp • Progression/Rezidiv: Karnofsky-Index, Chemotherapie-Sensitivität, Zeit zwischen ASCT und alloSCT • PFS: Karnofsky-Index, Chemotherapie-Sensitivität, Zeit zwischen ASCT und alloSCT, Konditionierungs-Regime • OS: Karnofsky-Index, Chemotherapie-Sensitivität, Konditionierungs-Regime, Art der Spende
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	<p>Die Wahrscheinlichkeiten von PFS und OS wurden wie bereits zuvor beschrieben berechnet (Zhang <i>et al.</i>, 2007). Die kumulative Inzidenz von NRM, Lymphomprogression/-rezidiv und hämatopoetischer Erholung wurden berechnet, um den konkurrierenden Ereignissen Rechnung zu tragen (Zhang & Zhang, 2011). Der Zusammenhang zwischen Patienten-, Krankheits- und Transplantations-bezogenen Variablen und Ergebnissen von Interesse wurden unter Verwendung der Cox-Proportional-Hazards-Regression ausgewertet. Die Rückwärtseliminierung wurde verwendet, um Kovariaten zu identifizieren, die die Ergebnisse beeinflussten. Kovariaten mit einem p-Wert < 0,05 wurden als signifikant betrachtet. Die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>proportionale Risikoannahme für die Cox-Regression wurde getestet, indem für jeden Risikofaktor und jedes Ergebnis eine zeitabhängige Kovariate hinzugefügt wurde. Kovariaten, die die Annahme der proportionalen Risiken verletzen, wurden dem Cox-Regressionsmodell als zeitabhängige Kovariaten hinzugefügt. Interaktionen zwischen dem Haupteffekt und signifikanten Kovariaten wurden untersucht. Die Ergebnisse werden als Hazard Ratios (HR) ausgedrückt. Um den Einfluss von GVHD auf die Transplantationsergebnisse zu bewerten, wurden multivariate Analysen mit Cox-Proportional-Hazards-Modellen durchgeführt, in denen die Haupteffektvariable das zeitabhängige Auftreten der akuten GVHD Grad II – IV oder chronischen GVHD versus keine GVHD war. Jeder Schritt des Modellaufbaus beinhaltete den Haupteffekt. Faktoren mit einem p-Wert < 0,05 wurden im endgültigen Modell beibehalten. Die möglichen Interaktionen zwischen dem Haupteffekt und allen signifikanten Risikofaktoren wurden getestet. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS Version 9.3 durchgeführt.</p> <p>Konkurrierende Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NRM: Rezidiv • Progression/Rezidiv: NRM • Erholung der Neutrophilen-/Plättchenzahl: Tod ohne entsprechende Erholung <p>Zensierte Patienten PFS: Patienten, die ohne Hinweis auf Rezidiv oder Progression der Krankheit lebten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert.</p> <p>Prognostisches Modell für PFS:</p> <p>Es wurde ein Cox-Regressions-Modell zur Entwicklung eines prognostischen Modells verwendet, um das PFS für DLBCL-Patienten, die sich nach Versagen einer vorherigen ASCT einer alloSCT unterziehen, vorherzusagen. Es sollten potenzielle Patienten- und Krankheits-bezogene Risiken identifiziert werden, welche mit einem Therapieversagen assoziiert sind. Hierfür wurde eine Rückwärtseliminierung mit einem p-Wert < 0,05 verwendet, um Faktoren zum Modell hinzuzufügen oder zu entfernen. Die Ergebnisse wurden dann unter Verwendung eines schrittweisen Selektionsverfahrens und einer Vorwärtsselektion bestätigt. Den einzelnen Risikofaktoren wurden Scores von 0 bis 5 basierend auf den logHRs zugewiesen. Die Risikoscores wurden dann mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und in das Cox-Proportional-Hazards-Modell integriert, um die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Risikofaktoren in verschiedene Risikogruppen zu unterteilen, basierend auf ihrem Anteil an den Kaplan-Meier-Kurven und den HRs des Cox-Modells. Die Wahrscheinlichkeiten des PFS für die entwickelten Risikogruppen wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Schätzer berechnet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Subgruppen und Interaktionen	Kovariaten: <ul style="list-style-type: none"> • NRM: Chemotherapie-Sensitivität, Konditionierungs-Regime, Spendertyp • Progression/Rezidiv: Karnofsky-Index, Chemotherapie-Sensitivität, Zeit zwischen ASCT und alloSCT • PFS: Karnofsky-Index, Chemotherapie-Sensitivität, Zeit zwischen ASCT und alloSCT, Konditionierungs-Regime • OS: Karnofsky-Index, Chemotherapie-Sensitivität, Konditionierungs-Regime, Art der Spende
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Für das finale prognostische PFS-Modell wurden nur Patienten verwendet, für die Daten bezüglich Karnofsky-Index, Chemotherapie-Sensitivität und der Zeit zwischen ASCT und alloSCT vorlagen.
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	PFS: Patienten, die ohne Hinweis auf Rezidiv oder Progression der Krankheit lebten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert.
12e	Sensitivitätsanalysen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	503 Patienten
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
13c	Flussdiagramm	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
17	Weitere Auswertungen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
a: nach STROBE 2007		

Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ghobadi *et al.*, 2015

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel	Retrospective comparison of allogeneic versus autologous transplantation for diffuse large B cell lymphoma with early relapse or primary induction failure
2	Hintergrund	<p>Für Patienten mit chemosensitivem Rezidiv eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) bietet eine autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) bessere Ergebnisse als eine Chemotherapie alleine; ca. 50 % der Patienten erreichen ein langanhaltendes krankheitsfreies Überleben. Die Ergebnisse sind jedoch bei Patienten mit einer chemorefraktären oder Hochrisiko-Erkrankung schlechter. Dies schließt Patienten mit frühem Rezidiv (Rezidiv innerhalb von weniger als 1 Jahr nach dem Datum der Diagnose), primärem Induktionsversagen (Primary Induction Failure, PIF; kein vollständiges Ansprechen auf die Erstlinien-Chemotherapie) und/oder Rezidiv nach Rituximab ein.</p> <p>Hochrisiko-Patienten können von einer allogenen Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) profitieren, da diese eine tumorfreie Quelle von Stammzellen liefert und aufgrund des möglichen Nutzens eines Graft-versus-Lymphom (GvL)-Effekts.</p>
3	Zielsetzung	Vergleich der klinischen Ergebnisse von alloSCT vs. ASCT bei Patienten mit früh rezidiviertem und PIF DLBCL
Methoden		
4	Studiendesign	Retrospektive Analyse der Daten der Washington University School of Medicine Transplantationsdatenbank
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Die Transplantationsdatenbank der Washington University School of Medicine wurde durchsucht, um Patienten mit DLBCL und einem frühen Rezidiv oder PIF, die sich zwischen dem 01.01.1997 und dem 30.12.2010 einer ASCT oder alloSCT unterzogen hatten, zu identifizieren. Die endgültige Studienkohorte bestand aus 121 Patienten (42 alloSCT, 79 ASCT).
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden;	Einschlusskriterium: Patienten mit DLBCL und einem frühen Rezidiv oder PIF, die sich zwischen dem 01.01.1997 und dem 30.12.2010 einer ASCT oder alloSCT unterzogen hatten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	121 Patienten, davon: <ul style="list-style-type: none"> • 42 Patienten mit alloSCT • 79 Patienten mit ASCT
7	Variablen	Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Maximales Ansprechen auf die Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation, SCT) • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) • Kumulative Inzidenz von Rezidiv/Progression • Rezidivfreie Mortalität (Non-Relapse Mortality, NRM)
8	Datenquellen/Messmethoden	Als Basis für die Datenerhebung werden die jeweiligen Krankenakten der Patienten aus der Transplantationsdatenbank der Washington University School of Medicine herangezogen.
9	Bias	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
10	Studiengröße	Es hat keine formelle Fallzahlplanung stattgefunden. Insgesamt wurden 121 Patienten in die Studie eingeschlossen.
11	Quantitative Variablen	Folgende Subgruppen wurden festgelegt: <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Chemotherapie-Sensitivität zum Zeitpunkt der SCT • Anzahl der vorherigen Chemotherapien • Krankheitsstatus • Zeitraum zwischen Diagnose und SCT • Transplantat-Typ
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Es wurde eine multivariate Analyse durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Subgruppen und Interaktionen	Folgende Subgruppen wurden festgelegt: <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Chemotherapie-Sensitivität zum Zeitpunkt der SCT • Anzahl der vorherigen Chemotherapien • Krankheitsstatus • Zeitraum zwischen Diagnose und SCT • Transplantat-Typ
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
12e	Sensitivitätsanalysen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	121 Patienten, davon: <ul style="list-style-type: none"> • 42 Patienten mit alloSCT • 79 Patienten mit ASCT
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
13c	Flussdiagramm	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
17	Weitere Auswertungen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
a: nach STROBE 2007		

Tabelle 4-151: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Heinzlmann *et al.*, 2018

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel	Allogeneic haematopoietic cell transplantation offers the chance of cure for patients with transformed follicular lymphoma
2	Hintergrund	Bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) geht eine sekundäre Transformation zu einem aggressiven Lymphom (transformiertes FL, TFL) mit einer schlechten Prognose einher. Im Prinzip stellt die allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) eine Chance auf Heilung für TFL dar. Sie wird aber selten durchgeführt.
3	Zielsetzung	Ziel dieser retrospektiven multizentrischen Studie war es, die tatsächliche Bedeutung von alloSCT bei der Behandlung des TFL zu definieren.
Methoden		
4	Studiendesign	Retrospektive Analyse
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Es wurden die Daten von Patienten retrospektiv untersucht, die im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST) erfasst wurden und in den Jahren 1998 – 2008 in Deutschland eine alloSCT aufgrund einer bestätigten TFL-Diagnose erhalten haben.
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die zwischen 1998 – 2008 eine alloSCT für TFL erhalten haben • Durch einen lokalen Pathologen und/oder einen Pathologen des National Non-Hodgkin-Lymphoma (NHL) Boards bestätigte TFL-Diagnose Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Transplantation aufgrund anderer Lymphome als FL
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Variablen	<p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival, EFS) • Rezidivfreie Mortalität (Non-Relapse Mortality, NRM) • Graft-versus-host-disease (GVHD) (akut und chronisch) • Engraftment • Bester Krankheitsstatus nach alloSCT • Rezidiv/progrediente Erkrankung • Todesursache
8	Datenquellen/Messmethoden	Als Basis der Studie dienten die Daten des DRST.
9	Bias	Die Einordnung eines bestimmten Konditionierungs-Protokolls als entweder myeloablativ (Myeloablative Conditioning, MAC) oder von reduzierter Intensität (Reduced Intensity Conditioning, RIC) bleibt unpräzise, bis eine upgedatete Definition durch das EBMT verfügbar ist. Um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen, haben die Autoren des Artikels sich dazu entschlossen zu spezifizieren, welche kumulativen Dosierungen der Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation, TBI) und/oder antineoplastischen Arzneimittel in dieser Studie verwendet wurden, um einen Patienten der MAC- oder RIC-Gruppe zuzuordnen.
10	Studiengröße	Eine formelle Fallzahlplanung hat nicht stattgefunden. Insgesamt wurden 33 Patienten in die Studie eingeschlossen.
11	Quantitative Variablen	<p>Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konditionierungs-Regime (NRM, OS) • Chemotherapie-sensitive Erkrankung (OS, EFS) • GVHD (OS, EFS) • Alter (OS, EFS)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	<p>Die statistische Analyse wurde von einem Ko-Autoren der Publikation durchgeführt, der beim Datenverarbeitungszentrum der Universität Würzburg, Deutschland angestellt ist. Es wurde die MEDAS IT-Software (C. Grund, EDV Systems, Margetshöchheim, Deutschland) verwendet.</p> <p>Die primären Endpunkte für die Analyse der Ergebnisse der alloSCT waren OS, EFS und NRM mit Beginn der Beobachtung zum Zeitpunkt der alloSCT im Allgemeinen und an Tag +100 nach alloSCT, wenn Aspekte der chronischen GVHD (cGVHD) analysiert wurden. OS war definiert als die Anzahl von Tagen nach alloSCT bis zum Tod</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>jeglicher Ursache. Bei EFS handelte es sich um das Zeitintervall vom Datum der alloSCT bis zum Datum des Rezidivs/der Progression des TFLs oder Tod jeglicher Ursache. Unter NRM wurden alle Todesfälle in Abwesenheit eines vorherigen Rezidivs/einer vorherigen Progression des TFLs zusammengefasst.</p> <p>Die Ergebnisse von OS, EFS und NRM sowie die Subgruppenanalyse wurden unter Verwendung einer univariaten statistischen Analyse (Kaplan-Meier-Schätzer, Log-Rank-Test, U-Test), gefolgt von einer multivariaten statistischen Analyse unter Verwendung eines Cox-Regressions-Modells, falls als Bestätigung erforderlich, durchgeführt.</p>
12b	Subgruppen und Interaktionen	<p>Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konditionierungs-Regime (NRM, OS) • Chemotherapie-sensitive Erkrankung (OS, EFS) • GVHD (OS, EFS) • Alter (OS, EFS)
12c	Umgang mit fehlenden Daten	<p>Lücken in den European Bone Marrow Transplantation (EBMT) Minimum Essential Data (MED-A) Datensets wurden durch lokale Datenmanager des DRST ergänzt.</p> <p>Daten mit Relevanz für diese Studie, die nicht durch die verfügbaren MED-A Datensets abgedeckt waren, wurden auf Nachfrage durch die lokalen DRST-Datenmanager geliefert, wie z. B.: (1) detaillierte Angaben bezüglich des Konditionierungs-Regimes (Name und kumulative Dosierungen der verwendeten Wirkstoffe), Strahlendosis im Fall von TBI sowie (2) Nachweis des Ansprechens auf die Behandlung (sensitiv/refraktär) zum Zeitpunkt der alloSCT (Ergebnisse von Computertomographien oder Positronen-Emissions-Tomographie [PET]-Scans und Biopsien).</p> <p>Engraftment: Patienten ohne Anzeichen von Engraftment, welche den 28. Tag nach der alloSCT nicht überlebten, wurden von der Engraftment-Analyse ausgeschlossen.</p>
12d	<p>Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“))</p> <p>Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)</p> <p>Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)</p>	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
12e	Sensitivitätsanalysen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Zunächst wurde die Datenbank des DRST hinsichtlich Patienten mit NHL innerhalb des angegebenen Zeitraums gescreened. Insgesamt wurden 1 342 Patienten mit NHL identifiziert. Anschließend wurden alle Patienten ausgeschlossen, welche die alloSCT aufgrund anderer Lymphome als FL erhalten haben. Von den verbliebenen n = 226 Patienten mussten 41 aufgrund einer anderen Diagnose als FL ausgeschlossen werden. Für die verbleibenden 185 Patienten erfolgte ein histologischer Review durch lokale Pathologen und Pathologen des National NHL Boards zur Bestätigung der Diagnose eines nicht-transformierten FLs zum Zeitpunkt der initialen Diagnose sowie von TFL zum Zeitpunkt der alloSCT. Insgesamt wurden 33 Patienten mit TFL in die Studie eingeschlossen.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
13c	Flussdiagramm	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
17	Weitere Auswertungen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
a: nach STROBE 2007		

Tabelle 4-152 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Lazarus *et al.*, 2010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel	A comparison of HLA-identical sibling allogeneic versus autologous transplantation for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A report from the CIBMTR
2	Hintergrund	Bei Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) und chemoresistentem Rezidiv ist eine autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) weniger effektiv. Die allogene Stammzelltransplantation (alloSCT) stellt insbesondere für Patienten mit Geschwistern als passendem Spender und einer Hochrisiko-Erkrankung eine potenzielle therapeutische Option dar.
3	Zielsetzung	Die Hauptziele dieser Studie waren der Vergleich der klinischen Ergebnisse zwischen DLBCL-Patienten, die eine ASCT erhalten, und zwischen DLBCL-Patienten, die eine alloSCT mit der Spende eines passenden Geschwisterteils erhalten, sowie die Bestimmung von Patienten-, Krankheits- und Transplantat-bezogenen Variablen, die mit günstigen Ergebnissen assoziiert sind.
Methoden		
4	Studiendesign	Retrospektive Analyse
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Es wurden die Ergebnisse von 916 erwachsenen DLBCL-Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren, die eine ASCT oder alloSCT mit passendem Geschwisterteil erhielten und für die zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2003 Daten an das Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) berichtet wurden, analysiert.
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsenen DLBCL-Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit ASCT oder alloSCT mit passendem Geschwisterteil Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Konditionierung von reduzierter Intensität • Patienten mit T-Zell-depletierten Transplantaten • Patienten mit alloSCT nach vorheriger ASCT
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)	Die klinischen Charakteristika von Patienten und Erkrankung führen zu einer Auswahl von Patienten für eine alloSCT gegenüber einer ASCT. In einem retrospektiven Datenset führt dieser Selektionsbias zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	<p>signifikanten Unterschieden vor der Transplantation zwischen der autologen und der allogenen Kohorte. Um die Ergebnisse der multivariaten Analyse des Cox-Modells zu validieren, wurde zusätzlich ein Matched-Pair-Vergleich der alloSCT-Gruppe mit einer Untergruppe von mittels Propensity-Score-Matching eng gematchten ASCT-Patienten durchgeführt.</p> <p>Der Propensity-Score stellt die Wahrscheinlichkeit dar, ein allogenes Transplantat zu erhalten, welche basierend auf einem logistischen Regressions-Modell berechnet wurde. Das logistische Regressions-Modell verwendete die Schlüsselrisikofaktoren Alter, Geschlecht, Karnofsky-Index vor der Transplantation, Krankheitsstadium bei Diagnose, Beteiligung des Knochenmarks bei Diagnose, Chemotherapiesensitivität vor der Transplantation, Quelle des Transplantats sowie Jahr der Transplantation. Der mediane Propensity-Score für die kombinierte Stichprobe betrug 0,042 (Spanne: 0,002 – 0,895, Standardabweichung = 0,1228). Für jeden Patienten mit einer alloSCT (Fall) wurde irgendein Patient mit einer ASCT (Kontrolle) mit einem Unterschied des Propensity-Scores von maximal 0,1228 als potenzielles Match betrachtet. Es wurde die gematchte Kontrolle mit dem geringsten Unterschied des Propensity-Scores unter den potenziell gematchten Kontrollen ausgewählt. Diese Schritte wurden mit den verbliebenen Fällen wiederholt, bis vier mögliche gematchte Kontrollen für jeden der Fälle ausgewählt waren. Allogene Empfänger (69 Fälle) wurden dann in zufälliger Reihenfolge auf Autotransplantatempfänger (232 Kontrollen) mit ähnlichen Propensity-Scores gematcht. Die finalen gematchten Kohorten umfassten 69 allogene Transplantatempfänger und 232 Autotransplantatempfänger (49 Fälle mit 4 Matches, 2 Fälle mit 3 Matches, 12 Fälle mit 2 Matches, 6 Fälle mit 1-zu-1-Matches). Die multivariate Analyse wurde erneut unter Verwendung eines Cox-Modells durchgeführt, welches nach gematchten Paaren stratifiziert war.</p>
7	Variablen	<p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsbedingte Mortalität (Treatment-Related Mortality, TRM) • Progression • Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • Akute und chronische Graft-versus-host-disease (aGVHD bzw. cGVHD) • Todesursache (Cause of Death, COD)
8	Datenquellen/Messmethoden	Als Datenquelle wird die Datenbank des CIBMTR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		verwendet.

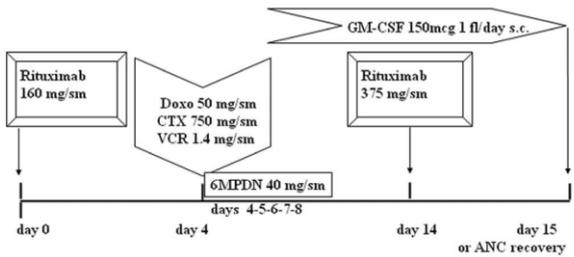
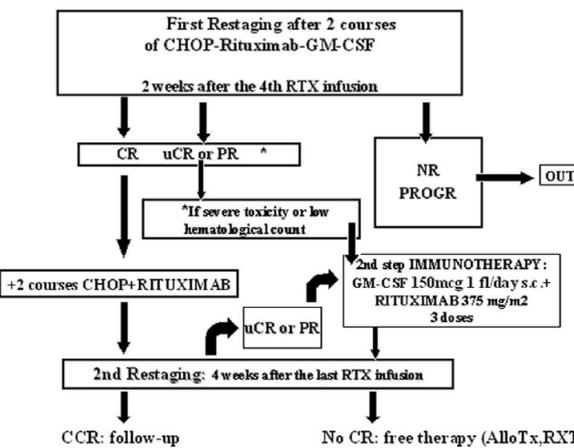
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Bias	Die klinischen Charakteristika von Patienten und Erkrankung führen zu einer Auswahl von Patienten für eine alloSCT gegenüber einer ASCT. In einem retrospektiven Datenset führt dieser Selektionsbias zu signifikanten Unterschieden vor der Transplantation zwischen der autologen und der allogenen Kohorte. Dieser Tatsache wurde mit Hilfe eines Matchings (siehe Punkt (b)) Rechnung getragen.
10	Studiengröße	Es hat keine formelle Fallzahlplanung stattgefunden. Insgesamt wurden 916 Patienten in die Studie eingeschlossen.
11	Quantitative Variablen	Subgruppen: <ul style="list-style-type: none"> • Transplantat-Typ • Alter zum Zeitpunkt der Transplantation • Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der Transplantation • Geschlecht • Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose • Chemosensitive Erkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation • B-Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose • Zeit von der Diagnose bis zur Transplantation • Extranodale Erkrankung oder Beteiligung der Milz zum Zeitpunkt der Diagnose • Beteiligung des Rückenmarks zum Zeitpunkt der Diagnose • Quelle der Stammzellen • Jahr der Transplantation • Für alloSCT: Übereinstimmung des Geschlechtes zwischen Spender und Empfänger, GVHD-Prophylaxe, Cytomegalie-Virus (CMV)-Status von Spender/Empfänger • Für ASCT: Säuberung des Transplantates
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Patienten-, Krankheits- und Transplantationsbedingte Variablen für die beiden Studiengruppen wurden mit der Chi-Quadrat-Statistik für kategoriale und dem Kruskal-Wallis-Test für kontinuierliche Variablen verglichen. Die univariaten Wahrscheinlichkeiten von PFS und OS wurden unter Verwendung des Kaplan-Meier-Schätzers berechnet. Die Wahrscheinlichkeiten von aGVHD und cGVHD, TRM und Rezidiv/Progression wurden unter Verwendung kumulativer Inzidenzkurven berechnet, um konkurrierende Ereignisse zu berücksichtigen. Cox-Proportional-Hazards-Modell: Die Auswertung potenzieller Risikofaktoren hinsichtlich der Ergebnisse wurden in einer multivariaten Analyse unter Verwendung eines Cox-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Proportional-Hazard-Modells untersucht. Es wurde ein schrittweises Rückwärtsmodell zur Identifizierung aller signifikanten Risikofaktoren verwendet. Jeder Schritt des Modells enthielt den Spendertyp als Haupteffekt. Faktoren, die beim 5 %-Level signifikant waren, wurden im finalen Modell beibehalten. Die potenziellen Interaktionen zwischen dem Haupteffekt und alle signifikanten Risikofaktoren wurden getestet. Die Proportionalitätsannahme wurde durch Hinzufügen einer zeitabhängigen Kovariate für jeden Faktor getestet. Wenn der Test auf unterschiedliche Effekte über die Zeit (Non-Proportional-Hazards) hinwies, wurden Modelle erstellt, welche den Verlauf nach der Transplantation in zwei Zeitabschnitte einteilten. Hierfür wurde die partielle Maximum-Likelihood-Methode verwendet, um den wahrscheinlichsten Zeitpunkt der Veränderung zu finden. Die Proportionalitätsannahmen wurden weiter getestet. Nach der beschriebenen Modellierung der sich über die Zeit verändernden Effekte wurde das finale multivariate Modell erzeugt. Die adjustierten Wahrscheinlichkeiten für PFS und OS wurden mittels des finalen Cox-Modells stratifiziert nach Spendertyp und mittels des gepoolten Proportionalitäts-Wert für jeden prognostischen Faktor gewichtet. Diese adjustierten Wahrscheinlichkeiten schätzen die Wahrscheinlichkeit der Ergebnisse in Populationen mit ähnlichen prognostischen Faktoren.</p>
12b	Subgruppen und Interaktionen	<p>Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transplantat-Typ • Alter zum Zeitpunkt der Transplantation • Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der Transplantation • Geschlecht • Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose • Chemosensitive Erkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation • B-Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose • Zeit von der Diagnose bis zur Transplantation • Extranodale Erkrankung oder Beteiligung der Milz zum Zeitpunkt der Diagnose • Beteiligung des Rückenmarks zum Zeitpunkt der Diagnose • Quelle der Stammzellen • Jahr der Transplantation • Für alloSCT: Übereinstimmung des Geschlechtes zwischen Spender und Empfänger, GVHD-Prophylaxe, CMV-Status von Spender/Empfänger • Für ASCT: Säuberung des Transplantates

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“)) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
12e	Sensitivitätsanalysen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	916 Patienten, davon: <ul style="list-style-type: none"> • 79 Patienten mit alloSCT • 837 Patienten mit ASCT
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
13c	Flussdiagramm	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
17	Weitere Auswertungen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
a: nach STROBE 2007		

Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Olivieri *et al.*, 2005

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
1	Titel	A New Schedule of CHOP/Rituximab Plus Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Is an Effective Rescue for Patients with Aggressive Lymphoma Failing Autologous Stem Cell Transplantation
2	Hintergrund	Die Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit eines immunochemtherapeutischen Ansatzes, welcher CHOP (Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin [Vincristin], Prednison), Rituximab (RTX) und Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, GM-CSF) umfasste, in einer Gruppe von Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT).
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit aggressivem NHL nach ASCT-Versagen zwischen 1999 und 2002 • Bestätigung eines aktiven CD20-positiven NHL mittels Biopsie oder Feinnadelaspiration • Alter < 70 Jahre • Rezidiv, Progression oder persistierende Erkrankung nach ASCT • Messbare Erkrankung • Abwesenheit schwerwiegender Organdysfunktionen (Bilirubin < 3 mg/dl, Kreatinin < 2 mg/m, Alanin- und Aspartat-Aminotransferase < 3 x der Normalwert, Kohlenstoffmonoxid-Diffusion in der Lunge < 40 %), die nicht mit der zugrundeliegenden Erkrankung in Verbindung stehen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schlechter Leistungsstatus (> 1 nach der Weltgesundheitsorganisation [World Health Organization, WHO], nicht aufgrund des zugrundeliegenden Lymphoms) • Schlechte hämatologische Werte (mit Thrombozyten < 100 000/μl und/oder polymorphonukleären Zellen < 1 500/μl) • Leukämische Erkrankung mit Hyperleukozytose (Anzahl der weißen Blutkörperchen > 50 000/μl) • Humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler Spender im Alter von < 55 Jahren • Vorherige kumulative Anthrazyklin-Dosis > 300 mg/m² • Kardiale Auswurffraktion < 45 % • Beteiligung des zentralen Nervensystems • Positiver serologischer Testbefund für HIV

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>• Aktive Hepatitis-B-Erkrankung</p> <p>Die Patienten erhielten ein Behandlungsschema, das aus einem modifizierten CHOP-21-Schema (Cyclophosphamid 750 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m² und Vincristin 1,4 mg/m² bis zu einer maximalen Dosis von 2 mg an Tag 4 und Prednison 40 mg/m²/pro Tag für 4 Tage, von Tag 4 bis Tag 7) bestand. Die Patienten erhielten ebenfalls RTX 375 mg/m² an Tag 1 und 375 mg/m² an Tag 14 jedes CHOP-Zyklus. Die RTX-Infusion wurde bei Fieber, Schüttelfrost, Ödemen, verstopfter Schleimhaut von Kopf und Hals, Hypotonie oder irgendeinem anderen schwerwiegenden unerwünschten Ereignis unterbrochen und wurde wieder aufgenommen, wenn ein solches Ereignis nicht länger beobachtet wurde. GM-CSF wurde subkutan mit 150 µg/pro Tag verabreicht; es wurde am Tag nach dem Ende von CHOP (Tag 5) begonnen und wurde für mindestens 9 Tage bis zur zweiten RTX-Verabreichung fortgesetzt. Die Patienten wurden alle 3 Wochen für mindestens 2 Zyklen vor der ersten Beurteilung des Ansprechens behandelt.</p>   <p>Die Behandlung wurde beendet, wenn das Lymphom progressierte, der Patient eine weitere Teilnahme ablehnte oder nach Maßgabe des Prüfarztes in Fällen von interkurrenten Erkrankungen oder unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Patienten mit einer Krankheitsprogression nach 2 Zyklen der Behandlung wurden von der weiteren Behandlung ausgeschlossen. Die Ansprecher (vollständiges Ansprechen [Complete Response, CR] oder partielles Ansprechen [Partial Response, PR]) erhielten zwei</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		weitere Zyklen von CHOP/RTX/GM-CSF oder drei weitere Zyklen von RTX alleine im Fall von schlechter hämatologischer Verträglichkeit, in einer Dosis von 375 mg/m ² an Tag 7, alle 21 Tage, zusammen mit einer täglichen Gabe von GM-CSF von Tag 1 bis Tag 11 (zweiter Schritt der Therapie). Patienten, die ein klinisch-radiologisches CR erreichten, wurden nicht weiter behandelt. Patienten mit einem PR nach dem zweiten Schritt der Therapie wurden nach Maßgabe des Arztes behandelt (lokale Radiotherapie oder allogene Transplantation bei Vorliegen eines HLA-gematchten Geschwisteranteils als Spender).
5	Studienziel	Die Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit eines immunochemotherapeutischen Ansatzes, welcher CHOP, RTX und GM-CSF umfasste, in einer Gruppe von Patienten mit aggressivem NHL nach Versagen einer ASCT.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechen • Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) • Unerwünschte Ereignisse/Toxizität • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	Es wurde angenommen, dass das Therapie-Regime eine CR-Rate von > 29% (> 20 % als die historischen Daten) erreichen könnte. Daher betrug die erwartete Stichprobengröße (unter Berücksichtigung von $\alpha = 0,05$ und $\beta = 0,20$) 20 Patienten mit einem Minimax-Simon-Design.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
9	Verblindung	Nicht zutreffend (offene Studie).
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	Aufgrund der Datenknappheit bei Patienten mit aggressiven Lymphomen, die nach ASCT-Versagen behandelt wurden, wurde die Auswertung der Sicherheit und Wirksamkeit dieses Therapieregimes dadurch gepowert, dass das statistische Design auf den historischen Erfahrungen von 54 Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem aggressivem Lymphom (diffus großzelliges Lymphom [Diffuse Large Cell Lymphoma, DLCL] oder Mantelzell-Lymphom [Mantle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Cell Lymphoma, MCL]) mit RTX alleine (375 oder 500 mg/m²) gestützt wurde. Coiffier <i>et al.</i> berichteten eine ORR von 32 % mit einer Rate des vollständigen Ansprechens von 9 % und einer behandlungsbedingten Todesrate von 4 %.</p> <p>Mit einer Wahrscheinlichkeit einer vorzeitigen Beendigung von 55 % wurden die folgenden Regeln für die vorläufige Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit bei den ersten 15 Patienten festgelegt: Mit einer beobachteten Rate von CR < 2 von 15 oder mit einer behandlungsbedingten Todesrate > 1 von 15 sollte die Studie gestoppt werden.</p> <p>OS und PFS wurden ab dem Tag berechnet, an dem die CHOP/RTX/GM-CSF-Behandlung begann, bis zum Tod jeglicher Ursache oder dem letzten Follow-up. Die Wahrscheinlichkeiten für Überleben und Rezidiv wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und dargestellt. Die Daten wurden mithilfe des SPSS-Statistikpakets analysiert (SPSS Inc., Chicago, IL).</p>
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Es wurden 28 Patienten mit aggressivem NHL nach ASCT-Versagen von 1999 bis 2002 identifiziert. Davon wurden 20 als geeignet für eine Salvage-Therapie einschließlich RTX und CHOP eingestuft (14 mit DLCL, 6 mit blastoidem MCL).</p> <p>Die vier geplanten Zyklen von CHOP/RTX/GM-CSF wurden 15 Patienten (75 %) verabreicht, 5 Patienten zeigten eine Krankheitsprogression nach dem 1. oder 2. Zyklus. Diese Patienten wurden gemäß der ITT-Kriterien in die Analyse eingeschlossen. Zwei Patienten, die nach 4 Zyklen von CHOP/RTX/GM-CSF ein PR erreichten, erhielten zwei weitere Zyklen, gefolgt vom zweiten Schritt der Therapie. Ein Patient mit PR beendete die Studie nach 4 Zyklen aufgrund von anhaltender Aplasie und hatte später eine progrediente Erkrankung; von den 12 Patienten mit CR erhielten 8 Patienten mit unbestätigtem CR nach 4 Zyklen von CHOP/RTX/GM-CSF den zweiten Schritt der Therapie, wie zuvor geplant.</p>
13	Rekrutierung	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																						
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn	<p>Table 1. Patient Characteristics</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>No. of Patients</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (y)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Median</td> <td>48</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Range</td> <td>28-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Male</td> <td>6</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td> Female</td> <td>14</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>Status</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> PR</td> <td>2</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td> Relapse</td> <td>16</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td> Progression</td> <td>2</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Previous CHT regimens</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Median</td> <td>4</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Range</td> <td>2-7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bulky disease (after transplantation)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Yes</td> <td>7</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td> No</td> <td>13</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>Bone marrow involvement</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Yes</td> <td>8</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td> No</td> <td>12</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>WHO performance status</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0-2</td> <td>17</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td> 3-4</td> <td>3</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Histologic type</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Diffuse large cell lymphoma</td> <td>14</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td> Mantle cell lymphoma (blastoid variant)</td> <td>6</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Stage</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> I-II</td> <td>2</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td> III-IV</td> <td>18</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>IPI score</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0-1</td> <td>1</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td> 2</td> <td>6</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td> 3</td> <td>9</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td> 4-5</td> <td>4</td> <td>20</td> </tr> </tbody> </table> <p>CHT indicates chemotherapy; IPI, International Prognostic Index.</p>	Variable	No. of Patients	%	Age (y)			Median	48		Range	28-69		Sex			Male	6	30	Female	14	70	Status			PR	2	10	Relapse	16	80	Progression	2	10	Previous CHT regimens			Median	4		Range	2-7		Bulky disease (after transplantation)			Yes	7	35	No	13	65	Bone marrow involvement			Yes	8	40	No	12	60	WHO performance status			0-2	17	85	3-4	3	15	Histologic type			Diffuse large cell lymphoma	14	70	Mantle cell lymphoma (blastoid variant)	6	30	Stage			I-II	2	10	III-IV	18	90	IPI score			0-1	1	5	2	6	30	3	9	45	4-5	4	20
Variable	No. of Patients	%																																																																																																						
Age (y)																																																																																																								
Median	48																																																																																																							
Range	28-69																																																																																																							
Sex																																																																																																								
Male	6	30																																																																																																						
Female	14	70																																																																																																						
Status																																																																																																								
PR	2	10																																																																																																						
Relapse	16	80																																																																																																						
Progression	2	10																																																																																																						
Previous CHT regimens																																																																																																								
Median	4																																																																																																							
Range	2-7																																																																																																							
Bulky disease (after transplantation)																																																																																																								
Yes	7	35																																																																																																						
No	13	65																																																																																																						
Bone marrow involvement																																																																																																								
Yes	8	40																																																																																																						
No	12	60																																																																																																						
WHO performance status																																																																																																								
0-2	17	85																																																																																																						
3-4	3	15																																																																																																						
Histologic type																																																																																																								
Diffuse large cell lymphoma	14	70																																																																																																						
Mantle cell lymphoma (blastoid variant)	6	30																																																																																																						
Stage																																																																																																								
I-II	2	10																																																																																																						
III-IV	18	90																																																																																																						
IPI score																																																																																																								
0-1	1	5																																																																																																						
2	6	30																																																																																																						
3	9	45																																																																																																						
4-5	4	20																																																																																																						
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.																																																																																																						
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	20 Patienten wurden in der Auswertung berücksichtigt.																																																																																																						
a: nach TREND 2004.																																																																																																								

Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Pan *et al.*, 2002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel	Rituximab for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas Relapsing After or Refractory to Autologous Stem Cell Transplantation
2	Hintergrund	Das mediane Überleben beträgt für Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), deren Erkrankung nach Hochdosis-Therapie und einer autologen Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) rezidiert oder refraktär ist, 6,2 Monate. In diesen Fällen ist die Behandlung mit einer konventionellen Therapie nur begrenzt möglich.
3	Zielsetzung	Der Zweck dieser retrospektiven Analyse war es, Rituximab als Monotherapie bei der Behandlung von Patienten mit aggressivem NHL, deren Erkrankung nach Hochdosis-Therapie und ASCT rezidiert oder refraktär ist, zu untersuchen.
Methoden		
4	Studiendesign	Retrospektive Analyse
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Ein retrospektiver Review der Datenbank des Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers identifizierte 17 Patienten, die Rituximab als Monotherapie zur Behandlung eines rezidierten oder refraktären aggressiven NHLs nach ASCT zwischen Januar 1997 und Februar 2000 erhalten hatten.
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch bestätigte Diagnose von aggressivem NHL, entweder diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) oder MCL • Patienten mit transformiertem follikulären Lymphom wurden dann eingeschlossen, wenn vor Beginn der Behandlung mit Rituximab ein DLBCL bestätigt wurde. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indolentes NHL • Patienten mit Epstein-Barr-Virus-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen • Patienten, die Rituximab als Konsolidierungstherapie nach der ASCT erhielten <p>Exposition der Patienten gegenüber der Behandlung: 375 mg/m² Rituximab i. v. in 4 wöchentlichen Dosen; Patienten, die später einen Rezidiv erlitten, konnten eine erneute Behandlung mit Rituximab</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		375 mg/m ² i. v. mit 4 weiteren Dosen erhalten Bei 2 Patienten ging der erneuten Behandlung mit Rituximab einer kurzzeitigen Gabe von Steroiden (5 – 10 Tage) voraus. Es erfolgte keine gleichzeitige Verabreichung von Steroiden.
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	17 Patienten, davon: <ul style="list-style-type: none"> • 13 Patienten mit DLBCL • 4 Patienten mit MCL
7	Variablen	Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Tumoransprechen • Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • Unerwünschte Ereignisse Stratifizierungsfaktor: Tumorhistologie
8	Datenquellen/Messmethoden	Datenbank des Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers
9	Bias	Die Einbeziehung der Patienten, die einen späten Rezidiv erlitten haben, könnte zu einem Selektionsbias geführt haben, der die günstigeren Ergebnisse dieser retrospektiven mit Rituximab behandelten Gruppe im Vergleich zur gesamten Transplantationsserie im Memorial Sloan-Kettering Cancer Center widerspiegelt. Tatsächlich reagierten Patienten, die ein Rezidiv erlitten hatten, eher auf Rituximab als Patienten mit einem zuvor refraktären Lymphom.
10	Studiengröße	Es hat keine formelle Fallzahlplanung stattgefunden. Insgesamt wurden 17 Patienten in die Studie eingeschlossen.
11	Quantitative Variablen	Stratifizierungsfaktor: Tumorhistologie
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	PFS war definiert als das Intervall von der ersten Dosis von Rituximab bis zum letzten Follow-up oder zum Nachweis einer progredienten Erkrankung. Patienten, die vor der Verabreichung aller 4 Dosen von Rituximab eine klinische Progression zeigten, wurden in die Analyse eingeschlossen und als Non-Responder eingestuft. OS wurde von der ersten Dosis von Rituximab bis zum Tod jeglicher Ursache berechnet. Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Erstellung der Überlebenskurven verwendet.

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Subgruppen und Interaktionen	Stratifizierungsfaktor: Tumorhistologie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“)) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
12e	Sensitivitätsanalysen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	17 Patienten, davon: <ul style="list-style-type: none"> • 13 Patienten mit DLBCL • 4 Patienten mit MCL
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
13c	Flussdiagramm	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
17	Weitere Auswertungen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
a: nach STROBE 2007		

Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Pettengell *et al.*, 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel	Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial
2a	Hintergrund	Pixantron wurde entwickelt, um die Anthrazyklin-bedingte Kardiotoxizität zu reduzieren, ohne die antitumorale Wirksamkeit zu verlieren.
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pixantron gegenüber einer Monotherapie (nach Maßgabe des Prüfarztes) bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) zu untersuchen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie war eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-3-Studie bei Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter mit aggressivem <i>de novo</i> oder transformiertem NHL und einem Rezidiv nach zwei oder mehr vorherigen Chemotherapie-Regimen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme (Pixantron und Komparator) randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ≥ 18 Jahre mit aggressivem <i>de novo</i> oder transformiertem NHL und Rezidiv nach zwei oder mehr vorherigen Chemotherapie-Regimen inklusive eines Standard-Anthrazyklin-haltigen Regimes und einem Ansprechen von mindestens 24 Wochen • Patienten, die in einem Land lebten, in dem Rituximab verfügbar war, mussten zuvor Rituximab erhalten haben. • Patienten mit NHL, die nach einer Stammzelltransplantation einen Rezidiv erlitten hatten, waren ebenfalls geeignet. • Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten • Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS): ≤ 2 • Messbare Erkrankung • Linksventrikuläre Auswurffraktion (Left-Ventricular Ejection Fraction, LVEF) von mindestens 50 % • Keine nachweisbaren bestehenden Toxizitäten aus vorangegangenen Therapien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																
		<ul style="list-style-type: none"> Ausreichende Knochenmark- und Organfunktion Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> Patienten, die eine kumulative Dosis von Doxorubicin oder einem Äquivalent von 450 mg/m² erhalten hatten Kardiovaskuläre Erkrankung Grad 3 oder 4 gemäß New York Heart Association Patienten mit histologischer Diagnose von Burkitt-Lymphom, lymphoblastischem Lymphom, Mantelzell-Lymphom, aktivem ZNS-Lymphom, HIV-assoziiertem Lymphom 																																																
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 66 Krankenhäusern in Europa, Indien, Russland, Südamerika, dem Vereinigten Königreich und den USA durchgeführt.																																																
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Pixantrondimaleat wurde in 50 mg-Durchstechflaschen (entsprechend 29 mg Pixantron als Base) bereitgestellt. Patienten im Pixantron-Arm erhielten Pixantrondimaleat i. v. per Infusion über 1 Stunde in einer Dosis von 85 mg/m² (entsprechend 50 mg/m² Pixantron) an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus. Die Patienten erhielten bis zu sechs Zyklen. Bei Patienten mit Neutropenie während der Behandlung war eine Dosisreduktion erlaubt. Patienten im Vergleichs-Arm erhielten eine Therapie nach Maßgabe des Arztes in vordefinierten Standarddosierungen und Standardschemata.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dose</th> <th>Days of cycle*</th> <th>Length of cycle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Study drug</td> </tr> <tr> <td>Pixantrone dimaleate</td> <td>85 mg/m²</td> <td>1, 8, and 15</td> <td>28 days</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Comparator drugs†</td> </tr> <tr> <td>Vinorelbine¹¹</td> <td>30 mg/m²</td> <td>1, 8, 15, and 22</td> <td>4 weeks</td> </tr> <tr> <td>Oxaliplatin¹¹</td> <td>100 mg/m²</td> <td>1</td> <td>3 weeks</td> </tr> <tr> <td>Ifosfamide^{11,12}</td> <td>3000 mg/m²</td> <td>1 and 2</td> <td>4 weeks</td> </tr> <tr> <td>Etoposide^{11,12}</td> <td>100 mg/m²</td> <td>1, 2, 3, 4, and 5</td> <td>4 weeks</td> </tr> <tr> <td>Etoposide^{11,12,‡}</td> <td>50 mg/m²</td> <td>Daily for 21 days</td> <td>4 weeks</td> </tr> <tr> <td>Mitoxantrone^{11,12}</td> <td>14 mg/m²</td> <td>1</td> <td>3 weeks</td> </tr> <tr> <td>Gemcitabine^{11,13}</td> <td>1250 mg/m²</td> <td>1, 8, and 15</td> <td>4 weeks</td> </tr> <tr> <td>Rituximab¹⁴</td> <td>375 mg/m²</td> <td>1, 8, and 15 of cycle 1 and day 1 of cycle 2</td> <td>3 weeks</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Days of cycle on which dose was given; up to a maximum of six cycles, except for rituximab (two cycles only). †Published studies of dose and responses were used to determine which comparator drugs to test. ‡Administered orally; all other regimens were administered intravenously.</p> <p>Table 1: Treatment regimens for study and comparator drugs</p>		Dose	Days of cycle*	Length of cycle	Study drug				Pixantrone dimaleate	85 mg/m ²	1, 8, and 15	28 days	Comparator drugs†				Vinorelbine ¹¹	30 mg/m ²	1, 8, 15, and 22	4 weeks	Oxaliplatin ¹¹	100 mg/m ²	1	3 weeks	Ifosfamide ^{11,12}	3000 mg/m ²	1 and 2	4 weeks	Etoposide ^{11,12}	100 mg/m ²	1, 2, 3, 4, and 5	4 weeks	Etoposide ^{11,12,‡}	50 mg/m ²	Daily for 21 days	4 weeks	Mitoxantrone ^{11,12}	14 mg/m ²	1	3 weeks	Gemcitabine ^{11,13}	1250 mg/m ²	1, 8, and 15	4 weeks	Rituximab ¹⁴	375 mg/m ²	1, 8, and 15 of cycle 1 and day 1 of cycle 2	3 weeks
	Dose	Days of cycle*	Length of cycle																																															
Study drug																																																		
Pixantrone dimaleate	85 mg/m ²	1, 8, and 15	28 days																																															
Comparator drugs†																																																		
Vinorelbine ¹¹	30 mg/m ²	1, 8, 15, and 22	4 weeks																																															
Oxaliplatin ¹¹	100 mg/m ²	1	3 weeks																																															
Ifosfamide ^{11,12}	3000 mg/m ²	1 and 2	4 weeks																																															
Etoposide ^{11,12}	100 mg/m ²	1, 2, 3, 4, and 5	4 weeks																																															
Etoposide ^{11,12,‡}	50 mg/m ²	Daily for 21 days	4 weeks																																															
Mitoxantrone ^{11,12}	14 mg/m ²	1	3 weeks																																															
Gemcitabine ^{11,13}	1250 mg/m ²	1, 8, and 15	4 weeks																																															
Rituximab ¹⁴	375 mg/m ²	1, 8, and 15 of cycle 1 and day 1 of cycle 2	3 weeks																																															
6	Zielkriterien																																																	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten, die am Behandlungsende ein vollständiges oder ein unbestätigtes vollständiges Ansprechen in der Intention to Treat (ITT)-Population erreichten und für die eine Beurteilung durch ein unabhängiges Bewertungskomitee von 																																																

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>drei Experten (jeweils ein Radiologe, Onkologe und Pathologe) vorlag</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die ein Ansprechen (vollständiges, unbestätigtes vollständiges und partielles Ansprechen) erzielten • Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • Auswirkung einer früheren Rituximab-Therapie auf die Wirksamkeit von Pixantron (bei Patienten, für die Rituximab verfügbar war) <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF • Unerwünschte Ereignisse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Die Studie wurde im Jahr 2004 begonnen, bevor die IWG (International Working Group) 2007 Response-Kriterien für NHL eingeführt wurden. Daher wurde die Bewertung auf Basis der IWG-Kriterien von 1999 durchgeführt. Im Jahr 2007 führten die IWG-Kriterien die Verwendung von Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ein und entfernten den Ergebnisparameter eines unbestätigten vollständigen Ansprechens.</p> <p>Es wurden geringfügige Änderungen an der Studie vorgenommen, um für die radiologischen Prüfer Klarheit zu schaffen, da die Kriterien für Ziel- und Nicht-Ziel-Läsionen in den IWG-Kriterien von 1999 nicht eindeutig definiert waren. In der vorliegenden Studie mussten Ziel-Läsionen $\geq 1,5$ cm in beide senkrechte Richtungen sein. Die IWG-Kriterien von 1999 betrachteten Läsionen von 1,1 – 1,5 cm ebenfalls als Nicht-Ziel-Läsionen. Um eine neue Läsion als Zeichen einer progredienten Erkrankung zu identifizieren, musste diese 1,5 cm oder größer sein, während die IWG-Kriterien von 1999 keine klare Mindestanforderung nannten (obwohl sich aus diesen auf eine Größe von 1,5 cm oder mehr schließen ließ). Diese Mindestanforderung ist konsistent mit den IWG-Kriterien von 2007.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie wurde so konzipiert, dass sie eine Power von mindestens 80 % für die Testung des primären Endpunktes in der ITT-Population mit einer Stichprobengröße von 160 Patienten in jeder Gruppe aufwies. Hierfür wurden Raten für das vollständige sowie für das unbestätigte vollständige Ansprechen von 15 % für die Pixantron-Gruppe bzw. von 5 % für die Vergleichs-Gruppe angenommen. Obwohl die Studie auf 189 Zentren in 24 Ländern ausgeweitet wurde, verlief der Einschluss von Patienten langsam. Daher wurde im September 2007 entschieden, die Studie zu schließen, sobald 100 Patienten mit bestätigter Pathologie (basierend auf zentralem Review) randomisiert wurden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Sponsor und das unabhängige Bewertungskomitee waren zu diesem Zeitpunkt gegenüber den Daten verblindet. Die statistischen Analysemethoden wurden nach diesem Zeitpunkt nicht verändert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte nach dem letzten Studienbesuch des letzten Patienten. Eine weitere Analyse wurde am Ende der Studie durchgeführt, wenn die Patienten ihr 18-Monats-Follow-up beendet hatten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden der Pixantron- oder der Vergleichs-Gruppe durch ein interaktives Sprachreaktionssystem (Interactive Voice Response System, IVRS) zufällig im Verhältnis 1:1 zugewiesen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde eine stratifizierte Blockrandomisierung mit einer Blockgröße von zwei innerhalb jeder der 18 Stratifizierungskombinationen verwendet. Stratifizierungsfaktoren waren Region (Nordamerika versus Westeuropa versus Rest der Welt), Internationaler Prognostischer Index (IPI) (0 oder 1 versus ≥ 2) und vorhergehende Stammzelltransplantation (ja oder nein).
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	Die Randomisierungssequenz wurde durch den IVRS-Anbieter erzeugt.
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?	Die Randomisierungssequenz wurde durch den IVRS-Anbieter erzeugt.
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?	Es handelte sich um eine offene Studie, d. h. die Behandlung war den Patienten und Prüfern bekannt, aber das unabhängige Bewertungskomitee wurde hinsichtlich der Behandlungszuweisung und der von den Prüfern vorgenommenen Tumorbeurteilungen verblindet (d. h. das Komitee hatte keinen Zugang zu den Randomisierungscodes oder den Beurteilungen der Prüfer hinsichtlich der Wirksamkeit). Der Sponsor, einschließlich der Autoren dieses Artikels, die Mitarbeiter des Sponsors sind, wurde bis zum Ende der Behandlung, als die Datenbank für die Analyse gesperrt war, hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Der Erfolg der Verblindung wurde durch eine externe Prüfung des unabhängigen Bewertungskomitees bestätigt.

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Wirksamkeitsanalysen basierten auf den Beurteilungen der ITT-Population durch das unabhängige Bewertungskomitee. Die ITT-Population umfasste alle Patienten, die zufällig entweder der Pixantron- oder der Vergleichs-Gruppe zugewiesen wurden. Die Sicherheitsanalysen basierten auf Daten von Patienten, die eine beliebige Menge einer der Protokolltherapien erhalten haben. Es wurde SAS Version 9.2 für die statistischen Analysen verwendet.</p> <p>Der primäre Endpunkt wurde mit Hilfe des Fisher-Exakt-Testes analysiert. Es wurde der Anteil der Patienten mit einem vollständigen oder unbestätigten vollständigen Ansprechen in beiden Behandlungsgruppen am Ende der Behandlung verglichen. Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte nach dem letzten Studienbesuch des letzten Patienten. Eine weitere Analyse wurde am Ende der Studie durchgeführt, wenn die Patienten ihr 18-Monats-Follow-up beendet hatten. Der Fisher-Exakt-Test wurde ebenfalls verwendet, um das Gesamtansprechen zwischen den Gruppen zu vergleichen. Für die Analyse des PFS (d. h. die Zeit zwischen der Randomisierung und der Dokumentation einer progredienten oder rezidierten Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache) wurde für Patienten, die eine nachfolgende Therapie begannen, eine Krankheitsprogression angenommen, unabhängig davon, ob eine Progression radiologisch bestätigt wurde. Patienten wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumorbeurteilung zensiert. PFS und OS wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode und des unstratifizierten Log-Rank-Tests bewertet. Ein Cox-Proportional-Hazards-Modell wurde verwendet, um die Signifikanz von Subgruppen für die Wirksamkeitsvariablen zu bewerten und um das Hazard Ratio (HR) und das 95 %-Konfidenzintervall (KI) für jede Subgruppe zu bestimmen.</p> <p>Es wurden ebenfalls sekundäre Analysen der Ansprech- und Überlebens-Endpunkte durchgeführt, welche präspezifizierte Analysen der histologisch bestätigten ITT-Population einschlossen, d. h. diejenigen Patienten, deren Lymphom retrospektiv durch einen unabhängigen, zentralen histologischen Review beurteilt wurde.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppen für die Analyse von vollständigem/unbestätigtem vollständigem Ansprechen, Gesamtansprechen, PFS und OS: Alter, Geschlecht, IPI, rezidiertes versus refraktäres Lymphom zu Studienbeginn, Lymphomentität, vorherige Anwendung von Rituximab, Anzahl vorheriger Chemotherapie-Regime, Zeit zwischen der ersten und der zweiten Chemotherapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	Insgesamt wurden 140 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon wurden 70 mit Pixantron behandelt und 70 mit der Vergleichstherapie. a) 140 Patienten b) 68 Patienten erhielten Pixantron, 67 Patienten erhielten die Vergleichstherapie c) 70 Patienten in der Pixantron-Gruppe und 70 Patienten in der Vergleichs-Gruppe
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<pre> graph TD A[140 patients were randomly assigned ITT population] --> B[70 assigned to pixantrone 68 received drug 2 did not receive drug] A --> C[70 assigned to comparator agent 67 received drug 3 did not receive drug] B --> D[50 discontinued treatment 28 progressive or relapsed disease 15 adverse events 2 withdrew consent 2 lost or non-compliant 3 other] C --> E[54 discontinued treatment 39 progressive or relapsed disease 9 adverse events 5 withdrew consent 1 other] D --> F[52 still in study at end of final treatment 32 discontinued treatment before completing 6 cycles 20 completed 6 cycles of treatment] E --> G[43 still in study at end of final treatment 27 discontinued treatment before completing 6 cycles 16 completed 6 cycles of treatment] F --> H[37 did not complete 18-month follow-up 30 died 3 withdrew consent 4 other] G --> I[32 did not complete 18-month follow-up 26 died 5 withdrew consent 1 other] H --> J[15 completed 18-month follow-up] I --> K[11 completed 18-month follow-up] </pre>
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Zwischen dem 12. Oktober 2004 und dem 17. März 2008 wurden 140 Patienten randomisiert und dann entweder der Pixantron-Gruppe oder der Vergleichs-Gruppe zugeordnet (ITT; n = 70 in beiden Gruppen). Der letzte Patient schloss am 28. August 2008 die Protokoll-definierte Therapie ab. Der Daten-Cut-Off für das Ende der Behandlungsanalysen war der 30. September 2008. Die letzte Bewertung der Nachbeobachtung fand am 16. Februar 2010 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete, als der letzte Patient die Nachbeobachtung beendet hatte.
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rigacci *et al.*, 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: A GITMO study
2	Hintergrund	Patienten mit einem Rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) haben eine sehr schlechte Prognose. Die Entwicklung von weniger intensiven, aber hoch-immunsuppressiven Konditionierungs-Regimen, welche auf möglichen Graft-versus-Tumor-Effekten beruhen, haben die Zahl an Patienten erhöht, welche Kandidaten für eine allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) sind. Dazu zählen auch Patienten, die einen Rezidiv nach einer ASCT erleben.
3	Zielsetzung	Um die klinischen Ergebnisse einer alloSCT bei Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) zu untersuchen, deren Erkrankung nach einer ASCT rezidiert ist, wurden 165 Patienten mit der Diagnose DLBCL analysiert, deren Daten an das GITMO-Register gemeldet wurden.
Methoden		
4	Studiendesign	Retrospektive Analyse
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Als Basis dienten die Daten von Patienten mit DLBCL, die sich nach einem Rezidiv nach einer ASCT einer alloSCT unterzogen haben und von denen Daten an die Datenbank der Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) berichtet wurden. Es wurde nach DLBCL-Patienten gesucht, die von 1995 bis 2008 in verschiedenen italienischen Transplantationseinheiten eine ASCT erhalten haben. Von diesen wurden diejenigen ausgewählt, die nach einer ASCT rezidierten und mit einer alloSCT behandelt wurden.
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer	Einschlusskriterien: Patienten mit DLBCL, die sich nach einem Rezidiv nach einer ASCT einer alloSCT unterzogen haben und von denen Daten an die GITMO-Datenbank berichtet wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Auswahl)	
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Daten.
7	Variablen	Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) • Rezidivfreie Mortalität (Non-Relapse Mortality, NRM) • Ansprechen
8	Datenquellen/Messmethoden	Die Daten entstammen der GITMO-Datenbank.
9	Bias	Retrospektive Register-basierte Studien sind mit bestimmten Einschränkungen verbunden. Nur Patienten, die sich einer Transplantation unterziehen, werden in einem Register mit einer selektierten Population berichtet. Der Erfahrung der Autoren nach handelt es sich hierbei um etwa 20 % der Patienten, die nach einer ASCT einen Rezidiv erleiden. Von den Zentren übermittelte Daten können unvollständig sein.
10	Studiengröße	Eine formelle Fallzahlplanung hat nicht stattgefunden. Es wurden 165 Patienten in die Analyse eingeschlossen.
11	Quantitative Variablen	Subgruppen: <ul style="list-style-type: none"> • Spendertyp • Ansprechen nach der alloSCT • Ansprechen vor der alloSCT • Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der alloSCT • Chemotherapie-Refraktärität • Zeitintervall zwischen ASCT und Rezidiv • Konditionierungs-Regime
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in der statistischen Analyse berücksichtigt. OS wurde von der alloSCT bis zum Tod jeglicher Ursache oder zum letzten Kontakt berechnet. PFS wurde von der alloSCT bis zur Progression, zum Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache oder bis zum letzten Follow-up berechnet. OS und PFS wurden unter Verwendung des Kaplan-Meier-Produktschätzers berechnet. NRM wurde mittels einer konkurrierenden Ereignis-Analyse bewertet. Der Log-Rank-Test wurde verwendet, um die Signifikanz der Unterschiede für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		jeden prognostischen Faktor in der univariaten Analyse auszuwerten. Alle in der Datenbank berichteten Faktoren wurden analysiert und diejenigen mit einer signifikanten Auswirkung oder einer Tendenz zu einer Auswirkung in der univariaten Analyse ($p < 0,15$) wurden in die multivariate Analyse einbezogen. Die multivariate Analyse wurde unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit einer schrittweisen bedingten Rückwärtsmethode durchgeführt. Die Daten wurden mit dem Statistical Package for Social Science Version 13.0 analysiert; nur die kumulativen Inzidenzanalysen wurden mit NCSS97 durchgeführt wurden. Die Signifikanzgrenze wurde für alle Analysen mit $p = 0,05$ definiert.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Subgruppen: <ul style="list-style-type: none"> • Spendertyp • Ansprechen nach der alloSCT • Ansprechen vor der alloSCT • Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der alloSCT • Chemotherapie-Refraktarität • Zeitintervall zwischen ASCT und Rezidiv • Konditionierungs-Regime
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Daten.
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Daten.
12e	Sensitivitätsanalysen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Daten.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Von 1995 bis 2008 wurden 3 449 ASCTs in der GITMO-Datenbank berichtet. Davon erlebten 884 Patienten nach der ASCT ein Rezidiv oder eine Krankheitsprogression. Von den Patienten mit Rezidiv wurden 165 mit einer alloSCT behandelt und in die Studie eingeschlossen.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Daten.

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
13c	Flussdiagramm	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Daten.
17	Weitere Auswertungen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Daten.
a: nach STROBE 2007		

Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie van Kampen *et al.*, 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel	Allogeneic Stem-Cell Transplantation As Salvage Therapy for Patients With Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Relapsing After an Autologous Stem-Cell Transplantation: An Analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry
2	Hintergrund	Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL), bei denen eine autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) versagt hat, haben nur begrenzte Therapieoptionen. Bei der allogenen Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) könnte es sich um eine mögliche Option handeln. Ergebnisse von alloSCT unter Verwendung einer myeloablativen Konditionierung (Myeloablative Conditioning, MAC) wurden bereits berichtet. Mit diesem Ansatz kann zwar anhaltendes vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) erreicht werden, jedoch ist er mit einer hohen rezidivfreien Mortalität (Non-Relapse Mortality, NRM) von bis zu 50 % assoziiert. In diesem Therapiesetting wurden in jüngerer Vergangenheit Konditionierungs-Regime von reduzierter Intensität (Reduced Intensity Conditioning, RIC) eingeführt. Die Anzahl der in die initialen Berichte eingeschlossenen Patienten waren gering und die histologischen Subtypen waren zu verschieden, aber die NRM scheint geringer auszufallen. In dieser Analyse werden Daten von DLBCL-Patienten dargestellt, die mit einer alloSCT behandelt werden, weil eine vorherige ASCT versagt hat.
3	Zielsetzung	Analyse der Ergebnisse von Patienten mit DLBCL, die nach einer ASCT eine alloSCT erhalten haben, einschließlich NRM, Rezidivrate (Relapse Rate, RR), progressionsfreiem Überleben (Progression-Free Survival, PFS) und Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
Methoden		
4	Studiendesign	Retrospektive Analyse
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Die Datenbank der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) wurde nach Patienten mit rezidiviertem DLBCL durchsucht, die eine erste alloSCT nach einer vorhergehenden ASCT zwischen 1997 und 2006 erhalten haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Diagnose: DLBCL • Alter zum Zeitpunkt der alloSCT \geq 18 Jahre • Erste berichtete alloSCT aufgrund eines Rezidivs nach ASCT von 1997 bis 2006 • Verfügbarkeit eines humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-identischen Spenders (Geschwisteranteil oder Fremdspender)
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
7	Variablen	Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • NRM • RR • PFS • OS • Akute Graft-versus-host-disease (aGVHD) • Chronische GVHD (cGVHD) • Engraftment
8	Datenquellen/Messmethoden	Als Datenbasis diente die Datenbank der EBMT.
9	Bias	In einem ersten Schritt wurde überprüft, ob die Ergebnisse der 101 eingeschlossenen Patienten für die globale Population von 300 Patienten repräsentativ sind. Damit sollte eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Selektion der Patienten vermieden werden. Aufgrund ihrer retrospektiven Natur berücksichtigt die Studie nur die Patienten, die nach einer ASCT rezidierten und sich einer alloSCT unterziehen konnten.
10	Studiengröße	Eine formelle Fallzahlplanung hat nicht stattgefunden. Insgesamt wurden 101 Patienten in die Studie eingeschlossen.
11	Quantitative Variablen	Subgruppen: Alter, Geschlecht, Krankheitscharakteristika zum Zeitpunkt der Diagnose, Anzahl der vorherigen Behandlungslinien, vorherige Behandlung mit Rituximab, Zeit von der Diagnose bis zur alloSCT, Zeit bis zum Rezidiv nach ASCT, Krankheitsstatus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zum Zeitpunkt der alloSCT, Jahr der alloSCT, Spendertyp, Konditionierungstyp, Anwendung von Antithymozyten- oder Antilymphozyten-Globulin im Konditionierungsregime, Stammzellquelle, T-Zell-Depletion, GVHD-Chemoprophylaxe, Geschlecht des Spenders, Übereinstimmung der Blutgruppe, Cytomegalie-Virus-Status von Spender und Empfänger
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	<p>NRM war definiert als Tod aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression oder Rezidiv zu jedem Zeitpunkt nach der alloSCT. PFS war definiert als die Zeit von der alloSCT bis zum Datum der Progression oder des Todes jeglicher Ursache oder des letzten Follow-ups. OS war definiert als die Zeit vom Datum der alloSCT bis zum Todesdatum oder letzten Follow-up.</p> <p>Patienten- und Transplantations-Charakteristika wurden zwischen den Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Exakt-Test für die kategorischen Variablen und mittels t-Test oder Mann-Whitney-U-Test für die kontinuierlichen Variablen verglichen. Die Wahrscheinlichkeiten von OS und PFS wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode berechnet, während die Wahrscheinlichkeiten von Engraftment, aGVHD, cGVHD, NRM und RR mittels des kumulativen Inzidenz-Verfahrens geschätzt wurden. Landmark-Analysen wurden für spontanes cGVHD durchgeführt, wobei nur Patienten mit einem entsprechenden Risiko eingeschlossen wurden. Patienten-, Spender-, Krankheits- und Transplantations-bedingte Variablen wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf NRM, RR, PFS und OS mittels univariater und multivariater Analysen untersucht. Die Proportionalitäts-Annahme wurde für alle Risikofaktoren aufrechterhalten. Univariate Vergleiche wurden unter Verwendung des Log-Rank-Tests oder des Cox-Univariat-Tests durchgeführt. Alle Variablen mit einem möglichen Einfluss wurden in die Proportional-Hazards-Regressions-Analyse unter Verwendung einer schrittweisen Rückwärts-Methode eingeschlossen. Um den Einfluss von aGVHD und cGVHD auf das Ergebnis nach der alloSCT zu bewerten, wurde GVHD als zeitabhängige Kovariate behandelt. Die Ergebnisse werden als relatives Risiko des Versagens mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert berichtet. Alle p-Werte stammen aus zweiseitigen Tests und Werte von < 0,05 werden als signifikant betrachtet. SPSS Version 15.0 wurde für alle statistischen Analysen verwendet und die kumulativen Inzidenz-Analysen wurden mit Hilfe von NCSS97 (Number Cruncher Statistical System) durchgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Subgruppen und Interaktionen	Subgruppen: Alter, Geschlecht, Krankheitscharakteristika zum Zeitpunkt der Diagnose, Anzahl der vorherigen Behandlungslinien, vorherige Behandlung mit Rituximab, Zeit von der Diagnose bis zur alloSCT, Zeit bis zum Rezidiv nach ASCT, Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der alloSCT, Jahr der alloSCT, Spendertyp, Konditionierungstyp, Anwendung von Antithymozyten- oder Antilymphozyten-Globulin im Konditionierungsregime, Stammzellquelle, T-Zell-Depletion, GVHD-Chemoprophylaxe, Geschlecht des Spenders, Übereinstimmung der Blutgruppe, Cytomegalie-Virus-Status von Spender und Empfänger
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Daten.
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Daten.
12e	Sensitivitätsanalysen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Daten.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Insgesamt wurden während der Studienperiode ca. 10 000 neue Patienten mit einer ASCT aufgrund eines rezidivierten DLBCLs in der EBMT-Datenbank berichtet. Etwa 500 Patienten erhielten eine zweite SCT, bei 60 % der Patienten handelte es sich um eine alloSCT. Etwa 300 Patienten wurden mit einer alloSCT aufgrund des Versagens einer ASCT behandelt. Von 101 Patienten waren die entsprechenden krankheits- und transplantatspezifischen Daten (MED-B) vorhanden. Diese 101 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Daten.
13c	Flussdiagramm	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Daten.
17	Weitere Auswertungen	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Daten.
a: nach STROBE 2007		

Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Wilder *et al.*, 2001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
1	Titel	A Multicenter Trial of Infusional Etoposide, Doxorubicin, and Vincristine with Cyclophosphamide and Prednisone (EPOCH) in Patients with Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma
2	Hintergrund	Aufgrund der Ergebnisse einer Studie des National Cancer Institutes (NCI) bei Patienten mit rezidiviertem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) wurde eine Phase-2-Studie aufgesetzt, um zu überprüfen, ob ähnliche hohe Ansprechraten auf EPOCH bei vergleichbarer Verträglichkeit erreicht werden können. Während die Studie des NCI auf einer kleinen Gruppe von Patienten basierte, welche alle in derselben Institution behandelt wurden, wurde die vorliegende Studie geplant, um die Wirksamkeit, Durchführbarkeit und Toxizität von EPOCH bei Patienten mit rezidiviertem NHL in einem multizentrischen Setting zu zeigen.
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit allen Stadien und Histologien des NHL, die nach der Beendigung der Behandlung mit einer geeigneten Lymphom-Therapie rezidivierten • Mindestalter 18 Jahre, • Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 – 2 • Patienten, die vor Studieneinschluss > 450 mg/m² Doxorubicin erhalten hatten, konnten dann in die Studie eingeschlossen werden, wenn die Ejektionsfraktion beim Multiple Gated Acquisition (MUGA)-Scan zu Beginn der Therapie innerhalb der institutionellen Norm lag. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer aktiven Koronararterienerkrankung mit Angina pectoris • Herzinsuffizienz in der Anamnese • Signifikante renale (Serumkreatinin > 1,8 mg/dl) oder hepatische (Serumbilirubin ≥ 2,5 mg/dl) Dysfunktion • Signifikante Lungenerkrankung • HIV-Infektion in der Vorgeschichte <p>Insgesamt wurden zwischen August 1993 und Oktober 1996 93 Patienten durch Texas Oncology mit EPOCH behandelt.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Die Behandlung bestand aus Etoposid 50 mg/m ² /Tag, Vincristin 0,4 mg/m ² /Tag und Doxorubicin 10 mg/m ² /Tag, jeweils gegeben als kontinuierliche Infusion über 24 Stunden. Dies wurde für insgesamt 4 Dosen wiederholt mit einer Gesamtinfusionszeit von 96 Stunden. Cyclophosphamid wurde in einer Dosis von 750 mg/m ² als 15-minütige kurze intravenöse Infusion an Tag 5 verabreicht. Prednison wurde in einer Dosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von 100 mg/Tag oral für 6 Tage gegeben.</p> <p>EPOCH wurde ambulant verabreicht, es sei denn, ein Krankenhausaufenthalt war aus anderen Gründen erforderlich.</p> <p>In der initialen Kohorte von 49 Patienten erfolgte die Gabe von Filgrastim nach Ermessen des Prüfarztes und wurde als sekundäre Prophylaxe oder Behandlung einer Neutropenie angewendet. Aufgrund der hohen Inzidenz von Grad 4 Neutropenien wurde das Protokoll im Oktober 1995 angepasst, um Filgrastim als primäre Prophylaxe für alle Patienten aufzunehmen. Die Gabe von Filgrastim wurde in Dosen von 300 µg (für Patienten < 60 kg) bzw. 480 µg (für Patienten ≥ 60 kg) subkutan an Tag 6 bis 8 jedes Zyklus begonnen und so lange gegeben, bis eine absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) von 10.000/µl erreicht wurde.</p> <p>Nachdem bei einem Großteil der ersten 26 Patienten Myelosuppression vom Grad 4 beobachtet wurde, wurde die Cyclophosphamid-Dosis im Vergleich zum ursprünglichen Protokoll reduziert. Für diejenigen Patienten, die bereits zuvor mit zwei oder mehr Chemotherapie-Regimen behandelt wurden, sowie für Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter wurde die initiale Cyclophosphamid-Dosis um 50 % reduziert.</p> <p>Weitere Dosismodifikationen wurden basierend auf der ANC und der Plättchenzahl an Tag 1 der Chemotherapie vorgenommen. Hierfür galten folgende Vorgaben bezüglich der ANC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANC ≥ 1 500/µl: 100 % Dosis aller Wirkstoffe • ANC 1 000 – 1 500/µl: 100 % Dosis aller Wirkstoffe mit Ausnahme von Cyclophosphamid (75 % der vollen Dosis) • ANC-Nadir im vorherigen Chemotherapie-Zyklus von < 500/µl für 3 Tage: Reduktion der Cyclophosphamid-Dosis um weitere 25 % (d. h. auf 187 mg/m²), selbst wenn die ANC wieder auf den Normalwert zurückgegangen war <p>Dosisanpassungen aufgrund von Thrombozytopenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plättchenzahl ≥ 100 000/µl: 100 % Dosis aller Wirkstoffe • Plättchenzahl 50 000 – 99 999/µl: 100 % Dosis aller Wirkstoffe mit Ausnahme von Cyclophosphamid (50 % der vollen Dosis) • Plättchenzahl < 50 000/µl: 100 % Dosis aller Wirkstoffe mit Ausnahme von Cyclophosphamid (25 % der vollen Dosis) <p>Die Dosis von Vincristin wurde aufgrund von Neurotoxizität modifiziert. Patienten mit Parästhesie erhielten maximal 2 mg Vincristin. Patienten mit Obstipation oder die nicht fähig waren, auf den Fersen zu gehen, erhielten eine Dosisreduktion um 50 %. Bei Patienten mit ambulatorischen Schwierigkeiten wurde</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Vincristin nicht eingesetzt.
5	Studienziel	Die vorliegende Studie hatte das Ziel, die Wirksamkeit, Durchführbarkeit und Toxizität von EPOCH bei Patienten mit rezidiviertem NHL in einem multizentrischen Setting zu zeigen.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechen: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR), vollständiges Ansprechen, unbestätigtes vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung, kein Ansprechen • Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival, EFS) • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • Sicherheit
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es handelt sich hierbei um eine einarmige Phase-2-Studie ohne Vergleichs- oder Kontroll-Gruppe.
9	Verblindung	Nicht zutreffend (offene Studie).
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	Die Publikation enthält hierzu keine relevanten Angaben.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wurden 93 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten waren hinsichtlich der Toxizität der Behandlung sowie des OS und EFS auswertbar. Hinsichtlich des Ansprechens konnten 83 Patienten ausgewertet werden. Zehn Patienten waren aus verschiedenen Gründen nicht auswertbar (8 Patienten sind zuvor verstorben, 1 Patient aufgrund einer progredienten Erkrankung, 1 Patient hat die Studie auf eigenen Wunsch hin verlassen).
13	Rekrutierung	Zeitraum der Behandlung: August 1993 bis Oktober 1996

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																										
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="786 297 1378 340">Table 2 Patient Characteristics</th> </tr> <tr> <th data-bbox="786 340 1134 405"></th> <th data-bbox="1134 340 1270 405">Number of Patients</th> <th data-bbox="1270 340 1378 405">%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="786 405 1134 448">Total Number of Patients</td> <td data-bbox="1134 405 1270 448">93</td> <td data-bbox="1270 405 1378 448"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 448 1134 490">Evaluable Patients</td> <td data-bbox="1134 448 1270 490">83</td> <td data-bbox="1270 448 1378 490">89%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 490 1134 533">Sex</td> <td data-bbox="1134 490 1270 533"></td> <td data-bbox="1270 490 1378 533"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 533 1134 575">Female</td> <td data-bbox="1134 533 1270 575">41</td> <td data-bbox="1270 533 1378 575">44%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 575 1134 618">Male</td> <td data-bbox="1134 575 1270 618">52</td> <td data-bbox="1270 575 1378 618">56%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 618 1134 660">Median Age, Years (Range)</td> <td data-bbox="1134 618 1270 660">63 (31-81)</td> <td data-bbox="1270 618 1378 660"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 660 1134 703">31-49</td> <td data-bbox="1134 660 1270 703">18</td> <td data-bbox="1270 660 1378 703">19%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 703 1134 745">50-59</td> <td data-bbox="1134 703 1270 745">25</td> <td data-bbox="1270 703 1378 745">27%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 745 1134 788">60-81</td> <td data-bbox="1134 745 1270 788">50</td> <td data-bbox="1270 745 1378 788">54%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 788 1134 831">ECOG Performance Status</td> <td data-bbox="1134 788 1270 831"></td> <td data-bbox="1270 788 1378 831"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 831 1134 873">0</td> <td data-bbox="1134 831 1270 873">35</td> <td data-bbox="1270 831 1378 873">38%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 873 1134 916">1</td> <td data-bbox="1134 873 1270 916">50</td> <td data-bbox="1270 873 1378 916">54%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 916 1134 958">2-3</td> <td data-bbox="1134 916 1270 958">8</td> <td data-bbox="1270 916 1378 958">9%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 958 1134 1001">Histology</td> <td data-bbox="1134 958 1270 1001"></td> <td data-bbox="1270 958 1378 1001"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 1001 1134 1043">Small lymphocytic</td> <td data-bbox="1134 1001 1270 1043">2</td> <td data-bbox="1270 1001 1378 1043">2%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 1043 1134 1086">Follicular</td> <td data-bbox="1134 1043 1270 1086">21</td> <td data-bbox="1270 1043 1378 1086">23%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 1086 1134 1128">Diffuse large cell</td> <td data-bbox="1134 1086 1270 1128">56</td> <td data-bbox="1270 1086 1378 1128">60%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 1128 1134 1171">Mantle cell</td> <td data-bbox="1134 1128 1270 1171">11</td> <td data-bbox="1270 1128 1378 1171">12%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 1171 1134 1214">Peripheral T cell</td> <td data-bbox="1134 1171 1270 1214">3</td> <td data-bbox="1270 1171 1378 1214">3%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 1214 1134 1256">Stage</td> <td data-bbox="1134 1214 1270 1256"></td> <td data-bbox="1270 1214 1378 1256"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 1256 1134 1299">I/II</td> <td data-bbox="1134 1256 1270 1299">6</td> <td data-bbox="1270 1256 1378 1299">6%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 1299 1134 1341">III</td> <td data-bbox="1134 1299 1270 1341">31</td> <td data-bbox="1270 1299 1378 1341">33%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 1341 1134 1384">IV</td> <td data-bbox="1134 1341 1270 1384">56</td> <td data-bbox="1270 1341 1378 1384">60%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 1384 1134 1426">Prognostic Indicators</td> <td data-bbox="1134 1384 1270 1426"></td> <td data-bbox="1270 1384 1378 1426"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 1426 1134 1469">Abnormal serum LDH</td> <td data-bbox="1134 1426 1270 1469">42</td> <td data-bbox="1270 1426 1378 1469">45%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 1469 1134 1512">Age ≥ 60 years</td> <td data-bbox="1134 1469 1270 1512">39</td> <td data-bbox="1270 1469 1378 1512">42%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 1512 1134 1554">Stage III/IV disease</td> <td data-bbox="1134 1512 1270 1554">87</td> <td data-bbox="1270 1512 1378 1554">94%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="786 1554 1134 1597">Poor performance status (≥ ECOG 2)</td> <td data-bbox="1134 1554 1270 1597">8</td> <td data-bbox="1270 1554 1378 1597">9%</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="772 1554 1291 1615">ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = Lactatdehydrogenase</p>	Table 2 Patient Characteristics				Number of Patients	%	Total Number of Patients	93		Evaluable Patients	83	89%	Sex			Female	41	44%	Male	52	56%	Median Age, Years (Range)	63 (31-81)		31-49	18	19%	50-59	25	27%	60-81	50	54%	ECOG Performance Status			0	35	38%	1	50	54%	2-3	8	9%	Histology			Small lymphocytic	2	2%	Follicular	21	23%	Diffuse large cell	56	60%	Mantle cell	11	12%	Peripheral T cell	3	3%	Stage			I/II	6	6%	III	31	33%	IV	56	60%	Prognostic Indicators			Abnormal serum LDH	42	45%	Age ≥ 60 years	39	42%	Stage III/IV disease	87	94%	Poor performance status (≥ ECOG 2)	8	9%
Table 2 Patient Characteristics																																																																																												
	Number of Patients	%																																																																																										
Total Number of Patients	93																																																																																											
Evaluable Patients	83	89%																																																																																										
Sex																																																																																												
Female	41	44%																																																																																										
Male	52	56%																																																																																										
Median Age, Years (Range)	63 (31-81)																																																																																											
31-49	18	19%																																																																																										
50-59	25	27%																																																																																										
60-81	50	54%																																																																																										
ECOG Performance Status																																																																																												
0	35	38%																																																																																										
1	50	54%																																																																																										
2-3	8	9%																																																																																										
Histology																																																																																												
Small lymphocytic	2	2%																																																																																										
Follicular	21	23%																																																																																										
Diffuse large cell	56	60%																																																																																										
Mantle cell	11	12%																																																																																										
Peripheral T cell	3	3%																																																																																										
Stage																																																																																												
I/II	6	6%																																																																																										
III	31	33%																																																																																										
IV	56	60%																																																																																										
Prognostic Indicators																																																																																												
Abnormal serum LDH	42	45%																																																																																										
Age ≥ 60 years	39	42%																																																																																										
Stage III/IV disease	87	94%																																																																																										
Poor performance status (≥ ECOG 2)	8	9%																																																																																										
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Nicht zutreffend (einarmlige Studie).																																																																																										
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	93 Patienten wurden für die Endpunkte EFS, OS und Sicherheit ausgewertet. 83 Patienten wurden für die Endpunkte zum Ansprechen ausgewertet.																																																																																										

a: nach TREND 2004.

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 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ausführliche Darstellung der unerwünschten Ereignisse

UEs nach Systemorganklasse und Preferred Term

Tabelle 4-160: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach SOC, PT und Schweregrad für das gesamte Safety-Analyse-Set – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs	101 (100)	0 (0)	3 (3)	27 (27)	65 (64)	6 (6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	91 (90)	1 (1)	11 (11)	36 (36)	42 (42)	1 (1)
Anämie	68 (67)	3 (3)	20 (20)	42 (42)	3 (3)	0 (0)
Neutropenie	46 (46)	1 (1)	5 (5)	10 (10)	30 (30)	0 (0)
Thrombozytopenie	36 (36)	6 (6)	6 (6)	11 (11)	13 (13)	0 (0)
Febrile Neutropenie	34 (34)	0 (0)	4 (4)	29 (29)	1 (1)	0 (0)
Leukopenie	21 (21)	0 (0)	3 (3)	5 (5)	13 (13)	0 (0)
Lymphopenie	10 (10)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	7 (7)	0 (0)
Panzytopenie	3 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Knochenmarkinsuffizienz	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Koagulopathie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disseminierte intravasale Koagulopathie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hämatophagische Histiozytose	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Erhöhte Hämatomneigung	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Milzinfarkt	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Milzvenenthrombose	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thrombozytose	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herzerkrankungen	70 (69)	48 (48)	12 (12)	5 (5)	5 (5)	0 (0)
Tachykardie	40 (40)	36 (36)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Sinustachykardie	22 (22)	17 (17)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vorhofflimmern	9 (9)	1 (1)	4 (4)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
Sinusbradykardie	7 (7)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Vorhofflattern	6 (6)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Ventrikuläre Arrhythmie	5 (5)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herzstillstand	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	0 (0)
Ventrikuläre Tachykardie	3 (3)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrhythmien	2 (2)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Supraventrikuläre Tachykardie	2 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Akute linksventrikuläre Herzinsuffizienz	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Atrioventrikulärer Block	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rechtsschenkelblock	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kardiomegalie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Extrasystolen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Palpitationen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Supraventrikuläre Extrasystolen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4 (4)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ohrenbeschwerden	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ohrenschmerzen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Übersteigerte Produktion von Ohrenschmalz	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerhörigkeit	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augenerkrankungen	12 (12)	8 (8)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Verschwommenes Sehen	4 (4)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Trockenes Auge	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Photophobie	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Blepharospasmus	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augenerkrankung	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augenschmerzen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Keratitis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Papillenödem	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Periorbitales Ödem	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Photopsie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ungleiche Pupillen	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Netzhautriss	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sklerale Blutung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Glaskörpertrübung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	87 (86)	47 (47)	30 (30)	10 (10)	0 (0)	0 (0)
Übelkeit	60 (59)	40 (40)	20 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diarrhöe	43 (43)	30 (30)	9 (9)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
Erbrechen	34 (34)	29 (29)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Verstopfung	30 (30)	23 (23)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abdominelle Schmerzen	15 (15)	9 (9)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Trockener Mund	11 (11)	11 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abdominale Distension	7 (7)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dysphagie	5 (5)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Dyspepsie	4 (4)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Blähungen	4 (4)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abdominelle Beschwerden	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schmerzen im Oberbauch	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hämorrhoiden	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rektale Blutung	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stuhlinkontinenz	2 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Aszites	2 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Gastritis	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schmerzen im Unterbauch	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rissige Lippen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kolitis	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Enteritis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ileus	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trockene Lippen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Geschwollene Lippen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mundgeschwür	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neurogene Eingeweide	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ösophageale Fistel	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Mundbeschwerden	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Proktalgie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Zungenerkrankung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zahnschmerzen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	95 (94)	13 (13)	63 (62)	19 (19)	0 (0)	0 (0)
Fieber	87 (86)	16 (16)	58 (57)	13 (13)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	52 (51)	28 (28)	22 (22)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Schüttelfrost	39 (39)	32 (32)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Peripheres Ödem	19 (19)	14 (14)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Asthenie	9 (9)	2 (2)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Schmerzen	9 (9)	7 (7)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Nicht-kardiale Brustschmerzen	7 (7)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Periphere Schwellung	5 (5)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Malaise	4 (4)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Brustbeschwerden	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gangstörung	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Generalisiertes Ödem	3 (3)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Lokale Schwellung	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lokalisiertes Ödem	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schleimhautentzündung	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hämatom an der Einstichstelle	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schmerzen an der Einstichstelle	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwellung an der Einstichstelle	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Brustschmerzen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Gesichtsödem	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypothermie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ödem	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Hyperbilirubinämie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	15 (15)	7 (7)	8 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypogammaglobulinämie	13 (13)	6 (6)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Graft-versus-host-disease (Haut)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Überempfindlichkeit	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40 (40)	1 (1)	14 (14)	23 (23)	2 (2)	0 (0)
Pneumonie	8 (8)	0 (0)	1 (1)	7 (7)	0 (0)	0 (0)
Lungeninfektion	7 (7)	0 (0)	1 (1)	6 (6)	0 (0)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	7 (7)	0 (0)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harnwegsinfektion	7 (7)	0 (0)	3 (3)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
<i>Clostridium-difficile</i> -Infektion	5 (5)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Herpes zoster	5 (5)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Sinusitis	5 (5)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pseudomembranöse Kolitis	4 (4)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
<i>Candida</i> -Infektion	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Influenza	2 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Lippenherpes	2 (2)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Rhinitis	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Bakteriämie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Bronchitis	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bronchopulmonale Aspergillose	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cellulitis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Konjunktivitis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
CMV-Enteritis	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
CMV-Infektion	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
CMV-Virämie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gerätebezogene Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Gerätebezogene Sepsis	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Bakteriämie (<i>Escherichia</i>)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Pilzinfektion der Haut	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hepatitis B	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herpes simplex	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herpes zoster oticus	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Humanes Herpes-Virus-6-Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Infektion an der Infusionsstelle	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Klebsiella-Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Lokalisierte Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Nasopharyngitis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Orale Candidiasis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Osteomyelitis	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Parainfluenza-Virus-Infektion	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parvovirus-Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Klebsiellen-Pneumonie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Staphylokokken-Pneumonie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Virusinfektion der Atemwege	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rhinovirus-Infektion	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Salmonellose	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sepsis	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Pilzinfektion der Zunge	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vulvovaginale Candidiasis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Wundinfektion	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (14)	9 (9)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sturz	7 (7)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infusionsbedingte Reaktion	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anwendungsbedingte Schmerzen	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prellungen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Exkoration	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gesichtsverletzung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anwendungsbedingte Kopfschmerzen	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hautabschürfungen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fraktur des Brustbeins	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Untersuchungen	61 (60)	5 (5)	12 (12)	13 (13)	31 (31)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Neutrophilenzahl vermindert	33 (33)	0 (0)	1 (1)	6 (6)	26 (26)	0 (0)
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	31 (31)	1 (1)	1 (1)	3 (3)	26 (26)	0 (0)
Plättchenzahl vermindert	28 (28)	7 (7)	6 (6)	8 (8)	7 (7)	0 (0)
Lymphozytenzahl vermindert	21 (21)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	19 (19)	0 (0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	19 (19)	9 (9)	5 (5)	5 (5)	0 (0)	0 (0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	16 (16)	10 (10)	2 (2)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
Gewichtsabnahme	16 (16)	7 (7)	9 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kreatinin (Blut) erhöht	6 (6)	4 (4)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Bilirubin (Blut) erhöht	5 (5)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Gewichtszunahme	5 (5)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Auswurfraction vermindert	4 (4)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Alkalische Phosphatase (Blut) erhöht	3 (3)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
C-reaktives Protein erhöht	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ferritin (Serum) erhöht	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Röntgen-Abdomen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Immunglobulin D (Blut) vermindert	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Immunglobulin G (Blut) vermindert	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lactatdehydrogenase (Blut) erhöht	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harnstoff (Blut) erhöht	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harnsäure (Blut) erhöht	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abnormale Atemgeräusche	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
QT-Verlängerung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Unregelmäßiger Herzschlag	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leberenzyme erhöht	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abnormaler Leberfunktionstest	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Leberfunktionstest erhöht	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Monozyten-Zahl vermindert	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Nasogastraler Output abnormal	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sauerstoffsättigung vermindert	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prothrombin-Zeit verlängert	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Atemfrequenz erhöht	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Transaminasen erhöht	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troponin I erhöht	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troponin T erhöht	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Troponin erhöht	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harnmenge vermindert	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	85 (84)	19 (19)	29 (29)	33 (33)	4 (4)	0 (0)
Verminderter Appetit	50 (50)	33 (33)	15 (15)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Hypalbuminämie	41 (41)	17 (17)	23 (23)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hypokalzämie	41 (41)	20 (20)	15 (15)	6 (6)	0 (0)	0 (0)
Hyponatriämie	34 (34)	23 (23)	1 (1)	10 (10)	0 (0)	0 (0)
Hypokaliämie	33 (33)	23 (23)	7 (7)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
Hypophosphatämie	28 (28)	5 (5)	5 (5)	16 (16)	2 (2)	0 (0)
Hyperglykämie	20 (20)	5 (5)	10 (10)	5 (5)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Hypomagnesiämie	18 (18)	17 (17)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dehydrierung	10 (10)	3 (3)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
Hyperkaliämie	7 (7)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mangelernährung	4 (4)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Metabolische Azidose	4 (4)	3 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hypermagnesiämie	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypoglykämie	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Überschüssige Flüssigkeit	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperkalzämie	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperurikämie	2 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Lactatazidose	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Azidose	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Hyperalbuminämie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypernatriämie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypertriglyceridämie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypervolämie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypourikämie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Metabolische Alkalose	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Tumorlysesyndrom	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	56 (55)	34 (34)	19 (19)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
Rückenschmerzen	14 (14)	9 (9)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Muskelschwäche	14 (14)	7 (7)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Myalgie	13 (13)	10 (10)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Schmerzen in den Extremitäten	12 (12)	7 (7)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arthralgie	11 (11)	8 (8)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nackenschmerzen	5 (5)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Muskuloskelettale Schmerzen	4 (4)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Knochenschmerzen	3 (3)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Flankenschmerzen	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Muskelkrämpfe	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leistenschmerzen	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Beschwerden in den Gliedmaßen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Muskuloskelettale Brustschmerzen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Halsmasse	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schiefhals	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (8)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	3 (3)
B-Zell-Lymphom	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
Tumorschmerzen	3 (3)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Basalzellkarzinom	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Carcinoma in situ	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Schwammzellkarzinom	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	84 (83)	40 (40)	16 (16)	25 (25)	2 (2)	1 (1)
Kopfschmerzen	47 (47)	37 (37)	9 (9)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Enzephalopathie	35 (35)	10 (10)	4 (4)	20 (20)	1 (1)	0 (0)
Tremor	29 (29)	24 (24)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Schwindel	22 (22)	20 (20)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aphasie	18 (18)	4 (4)	6 (6)	8 (8)	0 (0)	0 (0)
Somnolenz	15 (15)	2 (2)	6 (6)	6 (6)	1 (1)	0 (0)
Gedächtnisstörungen	8 (8)	6 (6)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Dysgeusie	7 (7)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dysarthrie	5 (5)	2 (2)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Ataxie	4 (4)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Krampfanfälle	4 (4)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Aufmerksamkeitsstörungen	3 (3)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Lethargie	3 (3)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Periphere Neuropathie	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sprachstörung	3 (3)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Bewusstseinsverminderung	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Dyskalkulie	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hemiparese	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperästhesie	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myoklonie	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Präsynkope	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Amnesie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gehirnverletzung	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Kleinhirnfarkt	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kognitive Störung	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abnormale Koordination	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gesichtslähmung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Faszialisparese	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kopfbeschwerden	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kopftitubation	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypersomnie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypästhesie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leukoenzephalopathie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Bewusstseinsverlust	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Meningismus	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Muskelspasmen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parästhesie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Post-herpetische Neuralgie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Psychomotorische Hyperaktivität	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Sinuskopfschmerzen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stupor	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Synkope	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Erkrankung des Vagusnervs	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Produktprobleme	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thrombose im Gerät	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Psychiatrische Erkrankungen	49 (49)	20 (20)	16 (16)	13 (13)	0 (0)	0 (0)
Verwirrtheitszustand	28 (28)	7 (7)	11 (11)	10 (10)	0 (0)	0 (0)
Angst	14 (14)	10 (10)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Schlaflosigkeit	12 (12)	8 (8)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Agitation	9 (9)	3 (3)	2 (2)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
Geistige Statusänderungen	6 (6)	1 (1)	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Halluzinationen	4 (4)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ruhelosigkeit	3 (3)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Delirium	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Depression	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientierung	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abnormale Träume	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anpassungsschwierigkeiten	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bradyphrenie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Wahnvorstellungen	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stimmungsänderungen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Paranoia	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankung der Nieren und Harnwege	31 (31)	18 (18)	6 (6)	6 (6)	1 (1)	0 (0)
Harninkontinenz	8 (8)	3 (3)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Akute Nierenverletzung	7 (7)	2 (2)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	0 (0)
Dysurie	6 (6)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hämaturie	4 (4)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Harnverhalt	4 (4)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pollakisurie	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harndrang	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Oligurie	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Nokturie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Polyurie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Niereninsuffizienz	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harnwegsobstruktion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	9 (9)	4 (4)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Genitales Ödem	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vaginale Blutung	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Amenorrhöe	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspareunie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erektile Dysfunktion	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Beckenschmerzen	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Skrotales Ödem	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vaginaler Ausfluss	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	72 (71)	25 (25)	31 (31)	13 (13)	2 (2)	1 (1)
Hypoxie	30 (30)	1 (1)	20 (20)	8 (8)	1 (1)	0 (0)
Husten	29 (29)	23 (23)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspnoe	20 (20)	12 (12)	6 (6)	2 (2)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Pleuraerguss	14 (14)	8 (8)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Schluckauf	7 (7)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Oropharyngeale Schmerzen	6 (6)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lungenödem	6 (6)	0 (0)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Sinubronchiales Syndrom	6 (6)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Verstopfte Nase	5 (5)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Keuchen	4 (4)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Atelektase	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Produktiver Husten	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tachypnoe	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dysphonie	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Allergische Rhinitis	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rhinorrhöe	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nebenhöhlenverstopfung	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Akutes Atemversagen	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Aspiration	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Bluthusten	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Obstruktive Atemwegserkrankung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Orthopnoe	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pneumothorax	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pulmonare Verstopfung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lungenembolie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Pulmonare Blutung	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pulmonare Hypertonie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rasselgeräusche	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rückexpansion eines Lungenödems	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Atemnot	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Tonsilläre Hypertrophie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	32 (32)	24 (24)	8 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pruritus	7 (7)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ausschlag	5 (5)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Makulopapulöser Ausschlag	4 (4)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alopezie	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trockene Haut	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperhidrose	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hautschmerz	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Generalisierter Pruritus	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ekchymose	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erythem	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Livedo reticularis	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nachtschweiß	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Papeln	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erythematöser Ausschlag	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hautläsionen	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Hautgeschwür	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	69 (68)	16 (16)	34 (34)	18 (18)	1 (1)	0 (0)
Hypotonie	60 (59)	19 (19)	27 (27)	13 (13)	1 (1)	0 (0)
Hypertonie	16 (16)	2 (2)	6 (6)	8 (8)	0 (0)	0 (0)
Tiefe Venenthrombose	3 (3)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Orthostatische Hypotonie	3 (3)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Thrombose	3 (3)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kapillarlecksyndrom	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Flush	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diastolische Hypotonie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Venöse Embolie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hämatom	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schock	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.24.4.0 [63])

Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.

SOC = System Organ Class (Systemorganklasse); PT = Preferred Term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; CMV = Cytomegalie-Virus

Tabelle 4-161: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach SOC, PT und Schweregrad für Kohorte 1 – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs	77 (100)	0 (0)	2 (3)	22 (29)	49 (64)	4 (5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	69 (90)	1 (1)	8 (10)	28 (36)	31 (40)	1 (1)
Anämie	55 (71)	3 (4)	16 (21)	34 (44)	2 (3)	0 (0)
Neutropenie	34 (44)	0 (0)	4 (5)	9 (12)	21 (27)	0 (0)
Thrombozytopenie	29 (38)	4 (5)	5 (6)	9 (12)	11 (14)	0 (0)
Febrile Neutropenie	26 (34)	0 (0)	3 (4)	22 (29)	1 (1)	0 (0)
Leukopenie	18 (23)	0 (0)	3 (4)	3 (4)	12 (16)	0 (0)
Lymphopenie	8 (10)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	6 (8)	0 (0)
Panzytopenie	2 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Knochenmarkinsuffizienz	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Koagulopathie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disseminierte intravasale Koagulopathie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hämatophagische Histiozytose	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Erhöhte Hämatomneigung	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Milzinfarkt	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Milzvenenthrombose	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thrombozytose	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herzerkrankungen	55 (71)	38 (49)	10 (13)	4 (5)	3 (4)	0 (0)
Tachykardie	31 (40)	29 (38)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Sinustachykardie	20 (26)	16 (21)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vorhofflimmern	7 (9)	1 (1)	4 (5)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Vorhofflattern	6 (8)	4 (5)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Sinusbradykardie	5 (6)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ventrikuläre Arrhythmie	3 (4)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ventrikuläre Tachykardie	3 (4)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrhythmien	2 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Herzstillstand	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)
Supraventrikuläre Tachykardie	2 (3)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Akute linksventrikuläre Herzinsuffizienz	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Atrioventrikulärer Block	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rechtsschenkelblock	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kardiomegalie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Palpitationen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Supraventrikuläre Extrasystolen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (4)	2 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ohrenbeschwerden	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ohrenschmerzen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Übersteigerte Produktion von Ohrenschmalz	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augenerkrankungen	6 (8)	5 (6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Verschwommenes Sehen	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trockenes Auge	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augenschmerzen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Periorbitales Ödem	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ungleiche Pupillen	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sklerale Blutung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Glaskörpertrübung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	65 (84)	35 (45)	23 (30)	7 (9)	0 (0)	0 (0)
Übelkeit	44 (57)	29 (38)	15 (19)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diarrhöe	33 (43)	22 (29)	8 (10)	3 (4)	0 (0)	0 (0)
Verstopfung	22 (29)	16 (21)	6 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erbrechen	22 (29)	20 (26)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Abdominelle Schmerzen	12 (16)	6 (8)	4 (5)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Trockener Mund	8 (10)	8 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abdominale Distension	5 (6)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dysphagie	4 (5)	1 (1)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Blähungen	3 (4)	1 (1)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abdominelle Beschwerden	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schmerzen im Oberbauch	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aszites	2 (3)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Dyspepsie	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gastritis	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hämorrhoiden	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schmerzen im Unterbauch	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Stuhlinkontinenz	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rissige Lippen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Enteritis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ileus	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trockene Lippen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Geschwollene Lippen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neurogene Eingeweide	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mundbeschwerden	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rektale Blutung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zahnschmerzen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	73 (95)	12 (16)	47 (61)	14 (18)	0 (0)	0 (0)
Fieber	66 (86)	14 (18)	43 (56)	9 (12)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	40 (52)	23 (30)	16 (21)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Schüttelfrost	32 (42)	25 (32)	7 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Peripheres Ödem	17 (22)	12 (16)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Asthenie	7 (9)	0 (0)	5 (6)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Schmerzen	7 (9)	5 (6)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Nicht-kardiale Brustschmerzen	6 (8)	5 (6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Periphere Schwellung	5 (6)	3 (4)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Malaise	4 (5)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Brustbeschwerden	3 (4)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gangstörung	3 (4)	2 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Generalisiertes Ödem	3 (4)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Lokalisiertes Ödem	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schleimhautentzündung	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwellung an der Einstichstelle	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gesichtsödem	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypothermie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lokale Schwellung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ödem	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Hyperbilirubinämie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	11 (14)	5 (6)	6 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypogammaglobulinämie	10 (13)	4 (5)	6 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Graft-versus-host-disease (Haut)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31 (40)	1 (1)	11 (14)	19 (25)	0 (0)	0 (0)
Lungeninfektion	6 (8)	0 (0)	1 (1)	5 (6)	0 (0)	0 (0)
Pneumonie	6 (8)	0 (0)	1 (1)	5 (6)	0 (0)	0 (0)
<i>Clostridium-difficile</i> -Infektion	5 (6)	0 (0)	3 (4)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	5 (6)	0 (0)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harnwegsinfektion	5 (6)	0 (0)	2 (3)	3 (4)	0 (0)	0 (0)
Pseudomembranöse Kolitis	3 (4)	1 (1)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Herpes zoster	3 (4)	0 (0)	2 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Sinusitis	3 (4)	1 (1)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Influenza	2 (3)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Lippenherpes	2 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Rhinitis	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bakteriämie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Bronchitis	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bronchopulmonale Aspergillose	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Candida</i> -Infektion	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cellulitis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
CMV-Enteritis	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
CMV-Infektion	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
CMV-Virämie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gerätebezogene Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Bakteriämie (<i>Escherichia</i>)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hepatitis B	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herpes simplex	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herpes zoster oticus	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Humanes Herpes-Virus-6-Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Infektion an der Infusionsstelle	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Klebsiella-Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Lokalisierte Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Orale Candidiasis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Osteomyelitis	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Parainfluenza-Virus-Infektion	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parvovirus-Infektion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Klebsiellen-Pneumonie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Staphylokokken-Pneumonie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Virusinfektion der Atemwege	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rhinovirus-Infektion	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Salmonellose	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vulvovaginale Candidiasis	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Wundinfektion	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (14)	8 (10)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sturz	5 (6)	3 (4)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prellungen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Exkoration	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gesichtsverletzung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infusionsbedingte Reaktion	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anwendungsbedingte Schmerzen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hautabschürfungen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fraktur des Brustbeins	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Untersuchungen	49 (64)	4 (5)	9 (12)	13 (17)	23 (30)	0 (0)
Neutrophilenzahl vermindert	26 (34)	0 (0)	1 (1)	5 (6)	20 (26)	0 (0)
Plättchenzahl vermindert	23 (30)	5 (6)	5 (6)	7 (9)	6 (8)	0 (0)
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	23 (30)	1 (1)	0 (0)	3 (4)	19 (25)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Lymphozytenzahl vermindert	15 (19)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	14 (18)	0 (0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	14 (18)	9 (12)	2 (3)	3 (4)	0 (0)	0 (0)
Gewichtsabnahme	12 (16)	5 (6)	7 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	11 (14)	8 (10)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)
Gewichtszunahme	5 (6)	2 (3)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bilirubin (Blut) erhöht	4 (5)	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Kreatinin (Blut) erhöht	4 (5)	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Auswurfraction vermindert	4 (5)	0 (0)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Alkalische Phosphatase (Blut) vermindert	2 (3)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Röntgen-Abdomen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Immunglobulin D (Blut) vermindert	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Immunglobulin G (Blut) vermindert	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lactatdehydrogenase (Blut) erhöht	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harnstoff (Blut) erhöht	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harnsäure (Blut) erhöht	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abnormale Atemgeräusche	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
C-reaktives Protein erhöht	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
QT-Verlängerung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unregelmäßiger Herzschlag	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abnormaler Leberfunktionstest	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Leberfunktionstest erhöht	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Monozyten-Zahl vermindert	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Nasogastraler Output abnormal	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sauerstoffsättigung vermindert	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prothrombin-Zeit verlängert	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Atemfrequenz erhöht	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ferritin (Serum) erhöht	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Transaminasen erhöht	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troponin I erhöht	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troponin T erhöht	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Troponin erhöht	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	65 (84)	13 (17)	22 (29)	27 (35)	3 (4)	0 (0)
Verminderter Appetit	37 (48)	22 (29)	13 (17)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Hypalbuminämie	31 (40)	13 (17)	17 (22)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hypokalzämie	29 (38)	12 (16)	12 (16)	5 (6)	0 (0)	0 (0)
Hypokaliämie	25 (32)	17 (22)	7 (9)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hyponatriämie	23 (30)	12 (16)	1 (1)	10 (13)	0 (0)	0 (0)
Hypophosphatämie	22 (29)	3 (4)	5 (6)	12 (16)	2 (3)	0 (0)
Hyperglykämie	14 (18)	3 (4)	7 (9)	4 (5)	0 (0)	0 (0)
Hypomagnesiämie	13 (17)	12 (16)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dehydrierung	6 (8)	2 (3)	3 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hyperkaliämie	6 (8)	4 (5)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mangelernährung	4 (5)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Metabolische Azidose	4 (5)	3 (4)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Überschüssige Flüssigkeit	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperkalzämie	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperurikämie	2 (3)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hypoglykämie	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypermagnesiämie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypertriglyceridämie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypervolämie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypourikämie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lactatazidose	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Metabolische Alkalose	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Tumorlysesyndrom	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	45 (58)	26 (34)	17 (22)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Rückenschmerzen	12 (16)	8 (10)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Muskelschwäche	11 (14)	5 (6)	5 (6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Arthralgie	10 (13)	7 (9)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myalgie	10 (13)	9 (12)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schmerzen in den Extremitäten	8 (10)	4 (5)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Muskuloskelettale Schmerzen	4 (5)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nackenschmerzen	4 (5)	3 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Knochenbeschwerden	3 (4)	2 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Flankenschmerzen	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Muskelkrämpfe	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Leistenschmerzen	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Beschwerden in den Gliedmaßen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Muskuloskelettale Brustschmerzen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Halsmasse	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schiefhals	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (8)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	3 (4)
B-Zell-Lymphom	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
Tumorschmerzen	2 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Carcinoma in situ	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Schwammzellkarzinom	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	62 (81)	31 (40)	12 (16)	17 (22)	2 (3)	0 (0)
Kopfschmerzen	35 (45)	30 (39)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Enzephalopathie	28 (36)	8 (10)	4 (5)	15 (19)	1 (1)	0 (0)
Tremor	23 (30)	20 (26)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aphasie	14 (18)	4 (5)	4 (5)	6 (8)	0 (0)	0 (0)
Schwindel	12 (16)	11 (14)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolenz	11 (14)	2 (3)	3 (4)	5 (6)	1 (1)	0 (0)
Gedächtnisstörungen	6 (8)	4 (5)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Dysgeusie	5 (6)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Krampfanfälle	4 (5)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Ataxie	3 (4)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Dysarthrie	3 (4)	1 (1)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Lethargie	3 (4)	1 (1)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sprachstörung	3 (4)	1 (1)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Bewusstseinsverminderung	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Dyskalkulie	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myoklonie	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Periphere Neuropathie	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Amnesie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kleinhirnfarkt	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kognitive Störung	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abnormale Koordination	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aufmerksamkeitsstörungen	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Gesichtslähmung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Faszialisparese	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kopfbeschwerden	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hemiparese	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperästhesie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leukoenzephalopathie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Parästhesie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Post-herpetische Neuralgie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Präsynkope	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sinuskopfschmerzen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Synkope	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Produktprobleme	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thrombose im Gerät	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	39 (51)	19 (25)	11 (14)	9 (12)	0 (0)	0 (0)
Verwirrtheitszustand	20 (26)	7 (9)	6 (8)	7 (9)	0 (0)	0 (0)
Angst	10 (13)	8 (10)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Schlaflosigkeit	9 (12)	6 (8)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Agitation	6 (8)	3 (4)	1 (1)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Geistige Statusänderungen	5 (6)	1 (1)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Halluzinationen	4 (5)	3 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ruhelosigkeit	2 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Abnormale Träume	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anpassungsschwierigkeiten	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bradyphrenie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Delirium	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Wahnvorstellungen	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Depression	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientierung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Paranoia	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankung der Nieren und Harnwege	26 (34)	15 (19)	6 (8)	4 (5)	1 (1)	0 (0)
Akute Nierenverletzung	7 (9)	2 (3)	1 (1)	3 (4)	1 (1)	0 (0)
Harninkontinenz	7 (9)	3 (4)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Dysurie	4 (5)	3 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hämaturie	4 (5)	3 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harnverhalt	4 (5)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harndrang	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pollakisurie	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Oligurie	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Polyurie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Niereninsuffizienz	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harnwegsobstruktion	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	6 (8)	2 (3)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Genitales Ödem	2 (3)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspareunie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Beckenschmerzen	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Skrotales Ödem	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vaginaler Ausfluss	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vaginale Blutung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	54 (70)	17 (22)	24 (31)	11 (14)	2 (3)	0 (0)
Hypoxie	25 (32)	1 (1)	15 (19)	8 (10)	1 (1)	0 (0)
Husten	22 (29)	18 (23)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspnoe	14 (18)	10 (13)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pleuraerguss	12 (16)	6 (8)	4 (5)	2 (3)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Schluckauf	6 (8)	4 (5)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lungenödem	6 (8)	0 (0)	4 (5)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Sinubronchiales Syndrom	5 (6)	4 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Verstopfte Nase	4 (5)	3 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Oropharyngeale Schmerzen	4 (5)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Keuchen	4 (5)	3 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Produktiver Husten	3 (4)	2 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Atelektase	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rhinorrhöe	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nebenhöhlenverstopfung	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tachypnoe	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Akutes Atemversagen	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Aspiration	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Dysphonie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bluthusten	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Orthopnoe	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pneumothorax	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pulmonare Verstopfung	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pulmonare Hypertonie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rasselgeräusche	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rückexpansion eines Lungenödems	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Allergische Rhinitis	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Tonsilläre Hypertrophie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	25 (32)	18 (23)	7 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pruritus	4 (5)	3 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Makulopapulöser Ausschlag	4 (5)	3 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ausschlag	3 (4)	2 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alopezie	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trockene Haut	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hautschmerz	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erythem	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperhidrose	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Livedo reticularis	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Papeln	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Generalisierter Pruritus	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erythematöser Ausschlag	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hautläsionen	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hautgeschwür	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	55 (71)	12 (16)	29 (38)	13 (17)	1 (1)	0 (0)
Hypotonie	46 (60)	13 (17)	22 (29)	10 (13)	1 (1)	0 (0)
Hypertonie	11 (14)	1 (1)	5 (6)	5 (6)	0 (0)	0 (0)
Tiefe Venenthrombose	3 (4)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thrombose	3 (4)	1 (1)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kapillarlecksyndrom	2 (3)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Orthostatische Hypotonie	2 (3)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diastolische Hypotonie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Venöse Embolie	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Flush	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hämatom	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schock	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.24.2.0 [63])

Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.

SOC = System Organ Class (Systemorganklasse); PT = Preferred Term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; CMV = Cytomegalie-Virus

Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach SOC, PT und Schweregrad für Kohorte 2 – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs	24 (100)	0 (0)	1 (4)	5 (21)	16 (67)	2 (8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (92)	0 (0)	3 (13)	8 (33)	11 (46)	0 (0)
Anämie	13 (54)	0 (0)	4 (17)	8 (33)	1 (4)	0 (0)
Neutropenie	12 (50)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	9 (38)	0 (0)
Febrile Neutropenie	8 (33)	0 (0)	1 (4)	7 (29)	0 (0)	0 (0)
Thrombozytopenie	7 (29)	2 (8)	1 (4)	2 (8)	2 (8)	0 (0)
Leukopenie	3 (13)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	1 (4)	0 (0)
Lymphopenie	2 (8)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Panzytopenie	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Herzerkrankungen	15 (63)	10 (42)	2 (8)	1 (4)	2 (8)	0 (0)
Tachykardie	9 (38)	7 (29)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Vorhofflimmern	2 (8)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Herzstillstand	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)
Sinusbradykardie	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sinustachykardie	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ventrikuläre Arrhythmie	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Extrasystolen	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerhörigkeit	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augenerkrankungen	6 (25)	3 (13)	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Photophobie	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Verschwommenes Sehen	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Blepharospasmus	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trockenes Auge	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augenerkrankung	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Keratitis	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Papillenödem	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Photopsie	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Netzhautriss	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (92)	12 (50)	7 (29)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
Übelkeit	16 (67)	11 (46)	5 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erbrechen	12 (50)	9 (38)	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diarrhöe	10 (42)	8 (33)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Verstopfung	8 (33)	7 (29)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abdominelle Schmerzen	3 (13)	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trockener Mund	3 (13)	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abdominale Distension	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspepsie	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rektale Blutung	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abdominelle Beschwerden	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schmerzen im Oberbauch	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stuhlinkontinenz	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Kolitis	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dysphagie	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Blähungen	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hämorrhoiden	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mundgeschwür	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ösophageale Fistel	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Proktalgie	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zungenerkrankung	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (92)	1 (4)	16 (67)	5 (21)	0 (0)	0 (0)
Fieber	21 (88)	2 (8)	15 (63)	4 (17)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	12 (50)	5 (21)	6 (25)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Schüttelfrost	7 (29)	7 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Asthenie	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Peripheres Ödem	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schmerzen	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hämatom an der Einstichstelle	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schmerzen an der Einstichstelle	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Brustschmerzen	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lokale Schwellung	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nicht-kardiale Brustschmerzen	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (17)	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypogammaglobulinämie	3 (13)	2 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Überempfindlichkeit	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (38)	0 (0)	3 (13)	4 (17)	2 (8)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Herpes zoster	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pneumonie	2 (8)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Sinusitis	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	2 (8)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harnwegsinfektion	2 (8)	0 (0)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
<i>Candida</i> -Infektion	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pseudomembranöse Kolitis	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Konjunktivitis	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gerätebezogene Sepsis	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Pilzinfektion der Haut	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lungeninfektion	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Nasopharyngitis	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sepsis	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Pilzinfektion der Zunge	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (13)	1 (4)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sturz	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infusionsbedingte Reaktion	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anwendungsbedingte Kopfschmerzen	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anwendungsbedingte Schmerzen	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Untersuchungen	12 (50)	1 (4)	3 (13)	0 (0)	8 (33)	0 (0)
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	8 (33)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	7 (29)	0 (0)
Neutrophilenzahl vermindert	7 (29)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	6 (25)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Lymphozytenzahl vermindert	6 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	5 (21)	0 (0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	5 (21)	0 (0)	3 (13)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	5 (21)	2 (8)	2 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Plättchenzahl vermindert	5 (21)	2 (8)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	0 (0)
Gewichtsabnahme	4 (17)	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kreatinin (Blut) erhöht	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alkalische Phosphatase (Blut) erhöht	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bilirubin (Blut) erhöht	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
C-reaktives Protein erhöht	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leberenzyme erhöht	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ferritin (Serum) erhöht	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harnmenge vermindert	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (83)	6 (25)	7 (29)	6 (25)	1 (4)	0 (0)
Verminderter Appetit	13 (54)	11 (46)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypokalzämie	12 (50)	8 (33)	3 (13)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Hyponatriämie	11 (46)	11 (46)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypalbuminämie	10 (42)	4 (17)	6 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypokaliämie	8 (33)	6 (25)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Hyperglykämie	6 (25)	2 (8)	3 (13)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Hypophosphatämie	6 (25)	2 (8)	0 (0)	4 (17)	0 (0)	0 (0)
Hypomagnesiämie	5 (21)	5 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dehydrierung	4 (17)	1 (4)	1 (4)	2 (8)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Hypermagnesiämie	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Azidose	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Hyperalbuminämie	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperkaliämie	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypernatriämie	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypoglykämie	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lactatazidose	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	11 (46)	8 (33)	2 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Schmerzen in den Extremitäten	4 (17)	3 (13)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Muskelschwäche	3 (13)	2 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myalgie	3 (13)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Rückenschmerzen	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arthralgie	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Flankenschmerzen	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nackenschmerzen	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (8)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Basalzellkarzinom	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tumorschmerzen	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (92)	9 (38)	4 (17)	8 (33)	0 (0)	1 (4)
Kopfschmerzen	12 (50)	7 (29)	4 (17)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Schwindel	10 (42)	9 (38)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Enzephalopathie	7 (29)	2 (8)	0 (0)	5 (21)	0 (0)	0 (0)
Tremor	6 (25)	4 (17)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Aphasie	4 (17)	0 (0)	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Somnolenz	4 (17)	0 (0)	3 (13)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Aufmerksamkeitsstörungen	2 (8)	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Dysarthrie	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dysgeusie	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gedächtnisstörungen	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ataxie	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gehirnverletzung	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
Kopftitubation	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hemiparese	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperästhesie	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypersomnie	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypästhesie	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bewusstseinsverlust	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Meningismus	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Muskelspasmen	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Periphere Neuropathie	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Präsynkope	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Psychomotorische Hyperaktivität	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Stupor	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Erkrankung des Vagusnervs	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (42)	1 (4)	5 (21)	4 (17)	0 (0)	0 (0)
Verwirrtheitszustand	8 (33)	0 (0)	5 (21)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
Angst	4 (17)	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Agitation	3 (13)	0 (0)	1 (4)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Schlaflosigkeit	3 (13)	2 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Delirium	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Depression	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientierung	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Geistige Statusänderungen	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stimmungsänderungen	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ruhelosigkeit	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankung der Nieren und Harnwege	5 (21)	3 (13)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Dysurie	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nokturie	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Oligurie	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Pollakisurie	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Harninkontinenz	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (13)	2 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Amenorrhöe	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erektile Dysfunktion	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vaginale Blutung	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (75)	8 (33)	7 (29)	2 (8)	0 (0)	1 (4)
Husten	7 (29)	5 (21)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspnoe	6 (25)	2 (8)	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Hypoxie	5 (21)	0 (0)	5 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Oropharyngeale Schmerzen	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pleuraerguss	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Atelektase	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dysphonie	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schluckauf	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Verstopfte Nase	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Obstruktive Atemwegserkrankung	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lungenembolie	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
Pulmonare Blutung	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Atemnot	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Allergische Rhinitis	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tachypnoe	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sinubronchiales Syndrom	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (29)	6 (25)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pruritus	3 (13)	2 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ausschlag	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ekchymose	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA SOC Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Hyperhidrose	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nachtschweiß	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Generalisierter Pruritus	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gefäßberkrankungen	14 (58)	4 (17)	5 (21)	5 (21)	0 (0)	0 (0)
Hypotonie	14 (58)	6 (25)	5 (21)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
Hypertonie	5 (21)	1 (4)	1 (4)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
Flush	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Orthostatische Hypotonie	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
<p>Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.24.3.0 [63])</p> <p>Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.</p> <p>SOC = System Organ Class (Systemorganklasse); PT = Preferred Term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</p>						

UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten

Nachfolgend sind alle UEs dargestellt, welche im gesamten Safety-Analyse-Set bei mindestens 10 % der Patienten auftraten. Folgende UEs wurden dabei besonders häufig, d. h. bei ≥ 30 % der Patienten, beobachtet:

- Fieber (87 Patienten; 86 %)
- Anämie (68 Patienten; 67 %)
- Hypotonie und Übelkeit (je 60 Patienten; 59 %)
- Fatigue (52 Patienten; 51 %)
- Verminderter Appetit (50 Patienten; 50 %)
- Kopfschmerzen (47 Patienten; 47 %)
- Neutropenie (46 Patienten; 46 %)
- Diarrhöe (43 Patienten; 43 %)
- Hypalbuminämie und Hypokalzämie (je 41 Patienten; 41 %)
- Tachykardie (40 Patienten; 40 %)
- Schüttelfrost (39 Patienten; 39 %)
- Thrombozytopenie (36 Patienten; 36 %)
- Enzephalopathie (35 Patienten; 35 %)
- Febrile Neutropenie, Hyponatriämie und Erbrechen (je 34 Patienten; 34 %)
- Hypokaliämie und verminderte Neutrophilenzahl (je 33 Patienten; 33 %)
- Verminderte Zahl an weißen Blutkörperchen (31 Patienten; 31 %)
- Verstopfung und Hypoxie (je 30 Patienten; 30 %)

Die Preferred Terms Fieber, febrile Neutropenie, Hypotonie, akutes Kapillarlecksyndrom, erhöhter Kreatinin-Spiegel, Niereninsuffizienz und Pleuraerguss können als Symptome des CRS infrage kommen.

Tabelle 4-163: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“, die bei $\geq 10\%$ der Patienten des gesamten Safety-Analyse-Sets aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

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

MedDRA Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs	101 (100)	0 (0)	3 (3)	27 (27)	65 (64)	6 (6)
UEs, die bei ≥ 10 % der Patienten aufgetreten sind						
Fieber	87 (86)	16 (16)	58 (57)	13 (13)	0 (0)	0 (0)
Anämie	68 (67)	3 (3)	20 (20)	42 (42)	3 (3)	0 (0)
Hypotonie	60 (59)	19 (19)	27 (27)	13 (13)	1 (1)	0 (0)
Übelkeit	60 (59)	40 (40)	20 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	52 (51)	28 (28)	22 (22)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Verminderter Appetit	50 (50)	33 (33)	15 (15)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Kopfschmerzen	47 (47)	37 (37)	9 (9)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Neutropenie	46 (46)	1 (1)	5 (5)	10 (10)	30 (30)	0 (0)
Diarrhöe	43 (43)	30 (30)	9 (9)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
Hypalbuminämie	41 (41)	17 (17)	23 (23)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hypokalzämie	41 (41)	20 (20)	15 (15)	6 (6)	0 (0)	0 (0)
Tachykardie	40 (40)	36 (36)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Schüttelfrost	39 (39)	32 (32)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thrombozytopenie	36 (36)	6 (6)	6 (6)	11 (11)	13 (13)	0 (0)
Enzephalopathie	35 (35)	10 (10)	4 (4)	20 (20)	1 (1)	0 (0)
Febrile Neutropenie	34 (34)	0 (0)	4 (4)	29 (29)	1 (1)	0 (0)
Hyponatriämie	34 (34)	23 (23)	1 (1)	10 (10)	0 (0)	0 (0)
Erbrechen	34 (34)	29 (29)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hypokaliämie	33 (33)	23 (23)	7 (7)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
Neutrophilenzahl vermindert	33 (33)	0 (0)	1 (1)	6 (6)	26 (26)	0 (0)

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

MedDRA Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	31 (31)	1 (1)	1 (1)	3 (3)	26 (26)	0 (0)
Verstopfung	30 (30)	23 (23)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypoxie	30 (30)	1 (1)	20 (20)	8 (8)	1 (1)	0 (0)
Husten	29 (29)	23 (23)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tremor	29 (29)	24 (24)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Verwirrtheitszustand	28 (28)	7 (7)	11 (11)	10 (10)	0 (0)	0 (0)
Hypophosphatämie	28 (28)	5 (5)	5 (5)	16 (16)	2 (2)	0 (0)
Plättchenzahl vermindert	28 (28)	7 (7)	6 (6)	8 (8)	7 (7)	0 (0)
Schwindel	22 (22)	20 (20)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sinustachykardie	22 (22)	17 (17)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leukopenie	21 (21)	0 (0)	3 (3)	5 (5)	13 (13)	0 (0)
Lymphozytenzahl vermindert	21 (21)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	19 (19)	0 (0)
Dyspnoe	20 (20)	12 (12)	6 (6)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Hyperglykämie	20 (20)	5 (5)	10 (10)	5 (5)	0 (0)	0 (0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	19 (19)	9 (9)	5 (5)	5 (5)	0 (0)	0 (0)
Peripheres Ödem	19 (19)	14 (14)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aphasie	18 (18)	4 (4)	6 (6)	8 (8)	0 (0)	0 (0)
Hypomagnesiämie	18 (18)	17 (17)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	16 (16)	10 (10)	2 (2)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
Hypertonie	16 (16)	2 (2)	6 (6)	8 (8)	0 (0)	0 (0)
Gewichtsabnahme	16 (16)	7 (7)	9 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abdominelle Schmerzen	15 (15)	9 (9)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Somnolenz	15 (15)	2 (2)	6 (6)	6 (6)	1 (1)	0 (0)
Angst	14 (14)	10 (10)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Rückenschmerzen	14 (14)	9 (9)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Muskelschwäche	14 (14)	7 (7)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Pleuraerguss	14 (14)	8 (8)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Hypogammaglobulinämie	13 (13)	6 (6)	7 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myalgie	13 (13)	10 (10)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Schlaflosigkeit	12 (12)	8 (8)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schmerzen in den Extremitäten	12 (12)	7 (7)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arthralgie	11 (11)	8 (8)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trockener Mund	11 (11)	11 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dehydrierung	10 (10)	3 (3)	4 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
Lymphopenie	10 (10)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	7 (7)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.1.4.0.1.3 [63])

Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-164: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in Kohorte 1 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

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

MedDRA Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs	77 (100)	0 (0)	2 (3)	22 (29)	49 (64)	4 (5)
UEs, die bei ≥ 10 % der Patienten aufgetreten sind						
Fieber	66 (86)	14 (18)	43 (56)	9 (12)	0 (0)	0 (0)
Anämie	55 (71)	3 (4)	16 (21)	34 (44)	2 (3)	0 (0)
Hypotonie	46 (60)	13 (17)	22 (29)	10 (13)	1 (1)	0 (0)
Übelkeit	44 (57)	29 (38)	15 (19)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	40 (52)	23 (30)	16 (21)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Verminderter Appetit	37 (48)	22 (29)	13 (17)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Kopfschmerzen	35 (45)	30 (39)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neutropenie	34 (44)	0 (0)	4 (5)	9 (12)	21 (27)	0 (0)
Diarrhöe	33 (43)	22 (29)	8 (10)	3 (4)	0 (0)	0 (0)
Schüttelfrost	32 (42)	25 (32)	7 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypalbuminämie	31 (40)	13 (17)	17 (22)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Tachykardie	31 (40)	29 (38)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hypokalzämie	29 (38)	12 (16)	12 (16)	5 (6)	0 (0)	0 (0)
Thrombozytopenie	29 (38)	4 (5)	5 (6)	9 (12)	11 (14)	0 (0)
Enzephalopathie	28 (36)	8 (10)	4 (5)	15 (19)	1 (1)	0 (0)
Febrile Neutropenie	26 (34)	0 (0)	3 (4)	22 (29)	1 (1)	0 (0)
Neutrophilenzahl vermindert	26 (34)	0 (0)	1 (1)	5 (6)	20 (26)	0 (0)
Hypokaliämie	25 (32)	17 (22)	7 (9)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hypoxie	25 (32)	1 (1)	15 (19)	8 (10)	1 (1)	0 (0)
Hyponatriämie	23 (30)	12 (16)	1 (1)	10 (13)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Plättchenzahl vermindert	23 (30)	5 (6)	5 (6)	7 (9)	6 (8)	0 (0)
Tremor	23 (30)	20 (26)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	23 (30)	1 (1)	0 (0)	3 (4)	19 (25)	0 (0)
Verstopfung	22 (29)	16 (21)	6 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Husten	22 (29)	18 (23)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypophosphatämie	22 (29)	3 (4)	5 (6)	12 (16)	2 (3)	0 (0)
Erbrechen	22 (29)	20 (26)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Verwirrtheitszustand	20 (26)	7 (9)	6 (8)	7 (9)	0 (0)	0 (0)
Sinustachykardie	20 (26)	16 (21)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leukopenie	18 (23)	0 (0)	3 (4)	3 (4)	12 (16)	0 (0)
Peripheres Ödem	17 (22)	12 (16)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lymphozytenzahl vermindert	15 (19)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	14 (18)	0 (0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	14 (18)	9 (12)	2 (3)	3 (4)	0 (0)	0 (0)
Aphasie	14 (18)	4 (5)	4 (5)	6 (8)	0 (0)	0 (0)
Dyspnoe	14 (18)	10 (13)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperglykämie	14 (18)	3 (4)	7 (9)	4 (5)	0 (0)	0 (0)
Hypomagnesiämie	13 (17)	12 (16)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abdominelle Schmerzen	12 (16)	6 (8)	4 (5)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Rückenschmerzen	12 (16)	8 (10)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwindel	12 (16)	11 (14)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pleuraerguss	12 (16)	6 (8)	4 (5)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Gewichtsabnahme	12 (16)	5 (6)	7 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Aspartat-Aminotransferase erhöht	11 (14)	8 (10)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)
Hypertonie	11 (14)	1 (1)	5 (6)	5 (6)	0 (0)	0 (0)
Muskelschwäche	11 (14)	5 (6)	5 (6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Somnolenz	11 (14)	2 (3)	3 (4)	5 (6)	1 (1)	0 (0)
Angst	10 (13)	8 (10)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Arthralgie	10 (13)	7 (9)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypogammaglobulinämie	10 (13)	4 (5)	6 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myalgie	10 (13)	9 (12)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schlaflosigkeit	9 (12)	6 (8)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trockener Mund	8 (10)	8 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lymphopenie	8 (10)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	6 (8)	0 (0)
Schmerzen in den Extremitäten	8 (10)	4 (5)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.1.4.0.1.1 [63])

Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-165: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in Kohorte 2 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

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

MedDRA Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs	24 (100)	0 (0)	1 (4)	5 (21)	16 (67)	2 (8)
UEs, die bei ≥ 10 % der Patienten aufgetreten sind						
Fieber	21 (88)	2 (8)	15 (63)	4 (17)	0 (0)	0 (0)
Übelkeit	16 (67)	11 (46)	5 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypotonie	14 (58)	6 (25)	5 (21)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
Anämie	13 (54)	0 (0)	4 (17)	8 (33)	1 (4)	0 (0)
Verminderter Appetit	13 (54)	11 (46)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	12 (50)	5 (21)	6 (25)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Kopfschmerzen	12 (50)	7 (29)	4 (17)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Hypokalzämie	12 (50)	8 (33)	3 (13)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Neutropenie	12 (50)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	9 (38)	0 (0)
Erbrechen	12 (50)	9 (38)	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyponatriämie	11 (46)	11 (46)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diarrhöe	10 (42)	8 (33)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Schwindel	10 (42)	9 (38)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypalbuminämie	10 (42)	4 (17)	6 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tachykardie	9 (38)	7 (29)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Verwirrtheitszustand	8 (33)	0 (0)	5 (21)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
Verstopfung	8 (33)	7 (29)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Febrile Neutropenie	8 (33)	0 (0)	1 (4)	7 (29)	0 (0)	0 (0)
Hypokaliämie	8 (33)	6 (25)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	8 (33)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	7 (29)	0 (0)

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

MedDRA Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Schüttelfrost	7 (29)	7 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Husten	7 (29)	5 (21)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Enzephalopathie	7 (29)	2 (8)	0 (0)	5 (21)	0 (0)	0 (0)
Neutrophilenzahl vermindert	7 (29)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	6 (25)	0 (0)
Thrombozytopenie	7 (29)	2 (8)	1 (4)	2 (8)	2 (8)	0 (0)
Dyspnoe	6 (25)	2 (8)	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Hyperglykämie	6 (25)	2 (8)	3 (13)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Hypophosphatämie	6 (25)	2 (8)	0 (0)	4 (17)	0 (0)	0 (0)
Lymphozytenzahl vermindert	6 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	5 (21)	0 (0)
Tremor	6 (25)	4 (17)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	5 (21)	0 (0)	3 (13)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	5 (21)	2 (8)	2 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Hypertonie	5 (21)	1 (4)	1 (4)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
Hypomagnesiämie	5 (21)	5 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypoxie	5 (21)	0 (0)	5 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Plättchenzahl vermindert	5 (21)	2 (8)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	0 (0)
Angst	4 (17)	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aphasie	4 (17)	0 (0)	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Dehydrierung	4 (17)	1 (4)	1 (4)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Schmerzen in den Extremitäten	4 (17)	3 (13)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolenz	4 (17)	0 (0)	3 (13)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Gewichtsabnahme	4 (17)	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

MedDRA Preferred Term n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Abdominelle Schmerzen	3 (13)	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Agitation	3 (13)	0 (0)	1 (4)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Trockener Mund	3 (13)	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypogammaglobulinämie	3 (13)	2 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schlaflosigkeit	3 (13)	2 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leukopenie	3 (13)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	1 (4)	0 (0)
Muskelschwäche	3 (13)	2 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myalgie	3 (13)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Pruritus	3 (13)	2 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.1.4.0.1.2 [63])

Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

UEs nach Schweregrad

Nachfolgend sind alle UEs vom Grad 3 oder höher dargestellt, welche im gesamten Safety-Analyse-Set bei mindestens 10 % der Patienten auftraten. Auf Preferred-Term-Ebene wurde nur „Anämie“ bei über 30 % der Patienten mit Grad 3 beobachtet (42 Patienten; 42 %). Folgende UEs vom Grad 4 wurden bei ≥ 10 % der Patienten beobachtet:

- Neutropenie (30 Patienten; 30 %)
- Verminderte Neutrophilenzahl (26 Patienten; 26 %)
- Verminderte Zahl an weißen Blutkörperchen (26 Patienten; 26 %)
- Verminderte Lymphozytenzahl (19 Patienten; 19 %)
- Thrombozytopenie und Leukopenie (je 13 Patienten; 13 %)

Tabelle 4-166: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ vom Grad 3 oder höher, die bei $\geq 10\%$ der Patienten des gesamten Safety-Analyse-Sets aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term n (%)	Alle UEs \geq Grad 3	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs \geq Grad 3	98 (97)	27 (27)	65 (64)	6 (6)
Anämie	45 (45)	42 (42)	3 (3)	0 (0)
Neutropenie	40 (40)	10 (10)	30 (30)	0 (0)
Neutrophilenzahl vermindert	32 (32)	6 (6)	26 (26)	0 (0)
Febrile Neutropenie	30 (30)	29 (29)	1 (1)	0 (0)
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	29 (29)	3 (3)	26 (26)	0 (0)
Thrombozytopenie	24 (24)	11 (11)	13 (13)	0 (0)
Enzephalopathie	21 (21)	20 (20)	1 (1)	0 (0)
Lymphozytenzahl vermindert	21 (21)	2 (2)	19 (19)	0 (0)
Hypophosphatämie	18 (18)	16 (16)	2 (2)	0 (0)
Leukopenie	18 (18)	5 (5)	13 (13)	0 (0)
Plättchenzahl vermindert	15 (15)	8 (8)	7 (7)	0 (0)
Hypotonie	14 (14)	13 (13)	1 (1)	0 (0)
Fieber	13 (13)	13 (13)	0 (0)	0 (0)
Verwirrtheitszustand	10 (10)	10 (10)	0 (0)	0 (0)
Hyponatriämie	10 (10)	10 (10)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.8.4.0.1.3 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
„Neutropenie/Neutrophilenzahl vermindert“ schließt die Preferred Terms „Neutropenie“ und „Neutrophilenzahl vermindert“ ein. „Leukopenie/Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert“ schließt die Preferred Terms „Leukopenie“ und „Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert“ ein.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-167: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ vom Grad 3 oder höher, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in Kohorte 1 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term n (%)	Alle UEs \geq Grad 3	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs \geq Grad 3	75 (97)	22 (29)	49 (64)	4 (5)
Anämie	36 (47)	34 (44)	2 (3)	0 (0)
Neutropenie	30 (39)	9 (12)	21 (27)	0 (0)
Neutrophilenzahl vermindert	25 (32)	5 (6)	20 (26)	0 (0)
Febrile Neutropenie	23 (30)	22 (29)	1 (1)	0 (0)
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	22 (29)	3 (4)	19 (25)	0 (0)
Thrombozytopenie	20 (26)	9 (12)	11 (14)	0 (0)
Enzephalopathie	16 (21)	15 (19)	1 (1)	0 (0)
Leukopenie	15 (19)	3 (4)	12 (16)	0 (0)
Lymphozytenzahl vermindert	15 (19)	1 (1)	14 (18)	0 (0)
Hypophosphatämie	14 (18)	12 (16)	2 (3)	0 (0)
Plättchenzahl vermindert	13 (17)	7 (9)	6 (8)	0 (0)
Hypotonie	11 (14)	10 (13)	1 (1)	0 (0)
Hyponatriämie	10 (13)	10 (13)	0 (0)	0 (0)
Hypoxie	9 (12)	8 (10)	1 (1)	0 (0)
Fieber	9 (12)	9 (12)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.8.4.0.1.1 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
„Neutropenie/Neutrophilenzahl vermindert“ schließt die Preferred Terms „Neutropenie“ und „Neutrophilenzahl vermindert“ ein. „Leukopenie/Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert“ schließt die Preferred Terms „Leukopenie“ und „Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert“ ein.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-168: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ vom Grad 3 oder höher, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in Kohorte 2 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term n (%)	Alle UEs \geq Grad 3	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs \geq Grad 3	23 (96)	5 (21)	16 (67)	2 (8)
Neutropenie	10 (42)	1 (4)	9 (38)	0 (0)
Anämie	9 (38)	8 (33)	1 (4)	0 (0)
Febrile Neutropenie	7 (29)	7 (29)	0 (0)	0 (0)
Neutrophilenzahl vermindert	7 (29)	1 (4)	6 (25)	0 (0)
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	7 (29)	0 (0)	7 (29)	0 (0)
Lymphozytenzahl vermindert	6 (25)	1 (4)	5 (21)	0 (0)
Enzephalopathie	5 (21)	5 (21)	0 (0)	0 (0)
Hypophosphatämie	4 (17)	4 (17)	0 (0)	0 (0)
Fieber	4 (17)	4 (17)	0 (0)	0 (0)
Thrombozytopenie	4 (17)	2 (8)	2 (8)	0 (0)
Verwirrtheitszustand	3 (13)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
Hypertonie	3 (13)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
Hypotonie	3 (13)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
Leukopenie	3 (13)	2 (8)	1 (4)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.8.4.0.1.2 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
„Neutropenie/Neutrophilenzahl vermindert“ schließt die Preferred Terms „Neutropenie“ und „Neutrophilenzahl vermindert“ ein. „Leukopenie/Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert“ schließt die Preferred Terms „Leukopenie“ und „Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert“ ein.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Zusammenhang der UEs mit der Studienbehandlung

UEs, die mit der Leukapherese im Zusammenhang stehen oder vorübergehend damit assoziiert sind

Tabelle 4-169: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit der Leukapherese, die bei ≥ 2 Patienten des gesamten Safety-Analyse-Sets aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs im Zusammenhang mit der Leukapherese	24 (24)	8 (8)	8 (8)	6 (6)	2 (2)	0 (0)
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	8 (8)	6 (6)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Plättchenzahl vermindert	7 (7)	3 (3)	0 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (0)
Hypokaliämie	5 (5)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anämie	3 (3)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypokalzämie	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lymphozytenzahl vermindert	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
Neutrophilenzahl vermindert	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypomagnesiämie	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.3.2.0.3 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

UEs im Zusammenhang mit der Leukapherese wurden bei 24 % der Patienten des gesamten Safety-Analyse-Sets beobachtet. Die meisten dieser UEs waren vom Grad 1, 2 oder 3. Bei den am häufigsten beobachteten Leukapherese-assoziierten UEs handelt es sich um eine verminderte Zahl an weißen Blutkörperchen (8 %), eine verminderte Plättchenzahl (7 %) sowie Hypokaliämie (5 %). Grad 3 Leukapherese-assoziierte UEs wurden bei 6 Patienten (6 %) beobachtet und Grad 4 Leukapherese-assoziierte UEs bei 2 Patienten (2 %). Bei keinem Patienten trat ein Grad 5 Leukapherese-assoziiertes UE auf.

Tabelle 4-170: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit der Leukapherese, die bei ≥ 2 Patienten in Kohorte 1 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs im Zusammenhang mit der Leukapherese	19 (25)	6 (8)	6 (8)	6 (8)	1 (1)	0 (0)
Plättchenzahl vermindert	6 (8)	2 (3)	0 (0)	3 (4)	1 (1)	0 (0)
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	5 (6)	4 (5)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hypokaliämie	4 (5)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypokalzämie	3 (4)	2 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lymphozytenzahl vermindert	3 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)
Anämie	2 (3)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neutrophilenzahl vermindert	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.3.2.0.1 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-171: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit der Leukapherese, die bei ≥ 2 Patienten in Kohorte 2 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs im Zusammenhang mit der Leukapherese	5 (21)	2 (8)	2 (8)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	3 (13)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.3.2.0.2 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.

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

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events						

Tabelle 4-172: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ am Tag der oder am Tag nach der Leukapherese, die bei ≥ 2 Patienten des gesamten Safety-Analyse-Sets aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs am Tag der oder am Tag nach der Leukapherese	46 (46)	21 (21)	15 (15)	8 (8)	2 (2)	0 (0)
Anämie	10 (10)	2 (2)	5 (5)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	10 (10)	7 (7)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Plättchenzahl vermindert	7 (7)	4 (4)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
Hypokaliämie	6 (6)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lymphozytenzahl vermindert	4 (4)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Neutrophilenzahl vermindert	4 (4)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hypalbuminämie	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alkalische Phosphatase (Blut) erhöht	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperglykämie	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypertonie	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypokalzämie	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypomagnesiämie	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypophosphatämie	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Übelkeit	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Makulopapulöser Ausschlag	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sinustachykardie	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thrombozytopenie	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tumorschmerzen	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erbrechen	2 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.25.1.3.3 [63])						
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.						
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events						

Tabelle 4-173: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ am Tag der oder am Tag nach der Leukapherese, die bei ≥ 2 Patienten in Kohorte 1 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (volles Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs am Tag der oder am Tag nach der Leukapherese	35 (45)	14 (18)	11 (14)	8 (10)	2 (3)	0 (0)
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	8 (10)	6 (8)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Anämie	7 (9)	1 (1)	3 (4)	3 (4)	0 (0)	0 (0)
Plättchenzahl vermindert	6 (8)	3 (4)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)
Hypokaliämie	5 (6)	4 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lymphozytenzahl vermindert	4 (5)	0 (0)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Neutrophilenzahl vermindert	3 (4)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hypokalzämie	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Übelkeit	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sinustachykardie	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tumorschmerzen	2 (3)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erbrechen	2 (3)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.25.1.3.1 [63])						
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.						
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events						

Tabelle 4-174: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ am Tag der oder am Tag nach der Leukapherese, die bei ≥ 2 Patienten in Kohorte 2 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (volles Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs am Tag der oder am Tag nach der Leukapherese	11 (46)	7 (29)	4 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anämie	3 (13)	1 (4)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypalbuminämie	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Makulopapulöser Ausschlag	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.25.1.3.2 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

UEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie

Tabelle 4-175: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie, die bei ≥ 10 % der Patienten des gesamten Safety-Analyse-Sets aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie	97 (96)	1 (1)	8 (8)	26 (26)	62 (61)	0 (0)
Anämie	61 (60)	3 (3)	17 (17)	38 (38)	3 (3)	0 (0)
Übelkeit	44 (44)	27 (27)	17 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neutropenie	40 (40)	1 (1)	3 (3)	10 (10)	26 (26)	0 (0)
Thrombozytopenie	33 (33)	6 (6)	4 (4)	11 (11)	12 (12)	0 (0)
Febrile Neutropenie	32 (32)	0 (0)	3 (3)	28 (28)	1 (1)	0 (0)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Neutrophilenzahl vermindert	29 (29)	0 (0)	1 (1)	5 (5)	23 (23)	0 (0)
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	29 (29)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	25 (25)	0 (0)
Fatigue	27 (27)	13 (13)	12 (12)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Verminderter Appetit	26 (26)	21 (21)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Plättchenzahl vermindert	26 (26)	7 (7)	5 (5)	7 (7)	7 (7)	0 (0)
Leukopenie	20 (20)	0 (0)	3 (3)	4 (4)	13 (13)	0 (0)
Lymphozytenzahl vermindert	20 (20)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	19 (19)	0 (0)
Diarrhöe	19 (19)	15 (15)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
Hypalbuminämie	18 (18)	9 (9)	9 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erbrechen	17 (17)	15 (15)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyponatriämie	16 (16)	12 (12)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
Hypophosphatämie	15 (15)	3 (3)	1 (1)	9 (9)	2 (2)	0 (0)
Fieber	15 (15)	8 (8)	6 (6)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hypokalzämie	11 (11)	7 (7)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hypokaliämie	10 (10)	7 (7)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Lymphopenie	10 (10)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	7 (7)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.4.2.0.3 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis;
UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Insgesamt erlebten 96 % der Patienten mindestens ein UE im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie. Am häufigsten (> 30 %) traten hierbei Anämie (61 Patienten; 60 %), Übelkeit (44 Patienten; 44 %), Neutropenie (40 Patienten; 40 %), Thrombozytopenie (33 Patienten, 33 %) und febrile Neutropenie (32 Patienten; 32 %) auf. Bei den meisten Ereignissen handelte es sich um UEs vom Grad 3 oder 4 (Ausnahme: Übelkeit mit Grad 1 oder 2).

Tabelle 4-176: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in Kohorte 1 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie	75 (97)	1 (1)	5 (6)	20 (26)	49 (64)	0 (0)
Anämie	48 (62)	3 (4)	13 (17)	30 (39)	2 (3)	0 (0)
Übelkeit	31 (40)	18 (23)	13 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neutropenie	31 (40)	0 (0)	3 (4)	9 (12)	19 (25)	0 (0)
Thrombozytopenie	26 (34)	4 (5)	3 (4)	9 (12)	10 (13)	0 (0)
Febrile Neutropenie	24 (31)	0 (0)	2 (3)	21 (27)	1 (1)	0 (0)
Neutrophilenzahl vermindert	23 (30)	0 (0)	1 (1)	4 (5)	18 (23)	0 (0)
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	22 (29)	1 (1)	0 (0)	2 (3)	19 (25)	0 (0)
Fatigue	21 (27)	9 (12)	11 (14)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Plättchenzahl vermindert	21 (27)	5 (6)	4 (5)	6 (8)	6 (8)	0 (0)
Verminderter Appetit	19 (25)	15 (19)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leukopenie	18 (23)	0 (0)	3 (4)	3 (4)	12 (16)	0 (0)
Diarrhöe	14 (18)	11 (14)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)
Lymphozytenzahl vermindert	14 (18)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (18)	0 (0)
Hypalbuminämie	12 (16)	7 (9)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fieber	12 (16)	8 (10)	3 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hypophosphatämie	11 (14)	1 (1)	1 (1)	7 (9)	2 (3)	0 (0)
Erbrechen	11 (14)	10 (13)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyponatriämie	10 (13)	6 (8)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)
Hypokaliämie	9 (12)	6 (8)	2 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Lymphopenie	8 (10)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	6 (8)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.4.2.0.1 [63])

Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-177: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in Kohorte 2 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term, n (%)	Alle UEs	UEs Grad 1 als schwerster Grad	UEs Grad 2 als schwerster Grad	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie	22 (92)	0 (0)	3 (13)	6 (25)	13 (54)	0 (0)
Anämie	13 (54)	0 (0)	4 (17)	8 (33)	1 (4)	0 (0)
Übelkeit	13 (54)	9 (38)	4 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neutropenie	9 (38)	1 (4)	0 (0)	1 (4)	7 (29)	0 (0)
Febrile Neutropenie	8 (33)	0 (0)	1 (4)	7 (29)	0 (0)	0 (0)
Verminderter Appetit	7 (29)	6 (25)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thrombozytopenie	7 (29)	2 (8)	1 (4)	2 (8)	2 (8)	0 (0)
Zahl an weißen Blutkörperchen vermindert	7 (29)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	6 (25)	0 (0)
Fatigue	6 (25)	4 (17)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Hypalbuminämie	6 (25)	2 (8)	4 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypokalzämie	6 (25)	4 (17)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Hyponatriämie	6 (25)	6 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lymphozytenzahl vermindert	6 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	5 (21)	0 (0)
Neutrophilenzahl vermindert	6 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	5 (21)	0 (0)
Erbrechen	6 (25)	5 (21)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diarrhöe	5 (21)	4 (17)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Plättchenzahl vermindert	5 (21)	2 (8)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	0 (0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	4 (17)	0 (0)	2 (8)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	4 (17)	2 (8)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Hypophosphatämie	4 (17)	2 (8)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Fieber	3 (13)	0 (0)	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.4.2.0.2 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

UEs im Zusammenhang mit Axi-Cel

Tabelle 4-178: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit Axi-Cel vom Grad 3 oder höher, die bei $\geq 10\%$ der Patienten des gesamten Safety-Analyse-Sets aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term n (%)	Alle UEs \geq Grad 3	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs im Zusammenhang mit Axi-Cel vom Grad 3 oder höher	64 (63)	47 (47)	15 (15)	2 (2)
Enzephalopathie	21 (21)	20 (20)	1 (1)	0 (0)
Febrile Neutropenie	14 (14)	13 (13)	1 (1)	0 (0)
Neutropenie	14 (14)	4 (4)	10 (10)	0 (0)
Fieber	12 (12)	12 (12)	0 (0)	0 (0)
Hypotonie	11 (11)	11 (11)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.8.2.0.3 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Im Zusammenhang mit Axi-Cel stehende UEs vom Grad 3 oder höher traten bei 64 Patienten (63 %) des gesamten Safety-Analyse-Sets auf. Von diesen wurden bei 47 Patienten (47 %) UEs vom Grad 3 beobachtet, bei 15 Patienten (15 %) vom Grad 4 und bei 2 Patienten (2 %) vom Grad 5. Die am häufigsten berichteten UEs vom Grad 3 oder höher waren Enzephalopathie (21 %), febrile Neutropenie (14 %), Neutropenie (14 %), Fieber (12 %) und Hypotonie (11 %).

Tabelle 4-179: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit Axi-Cel vom Grad 3 oder höher, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in Kohorte 1 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term n (%)	Alle UEs \geq Grad 3	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs im Zusammenhang mit Axi-Cel vom Grad 3 oder höher	49 (64)	37 (48)	11 (14)	1 (1)
Enzephalopathie	16 (21)	15 (19)	1 (1)	0 (0)
Febrile Neutropenie	11 (14)	10 (13)	1 (1)	0 (0)
Hypotonie	10 (13)	10 (13)	0 (0)	0 (0)
Neutropenie	9 (12)	3 (4)	6 (8)	0 (0)
Fieber	9 (12)	9 (12)	0 (0)	0 (0)
Anämie	8 (10)	7 (9)	1 (1)	0 (0)
Hypoxie	8 (10)	7 (9)	1 (1)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.8.2.0.1 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis;
UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4-180: Ergebnisse zu „Unerwünschte Ereignisse“ im Zusammenhang mit Axi-Cel vom Grad 3 oder höher, die bei ≥ 10 % der Patienten in Kohorte 2 aufgetreten sind, nach Preferred Term – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

MedDRA Preferred Term n (%)	Alle UEs \geq Grad 3	UEs Grad 3 als schwerster Grad	UEs Grad 4 als schwerster Grad	UEs Grad 5 als schwerster Grad
Patienten mit UEs im Zusammenhang mit Axi-Cel vom Grad 3 oder höher	15 (63)	10 (42)	4 (17)	1 (4)
Enzephalopathie	5 (21)	5 (21)	0 (0)	0 (0)
Neutropenie	5 (21)	1 (4)	4 (17)	0 (0)
Febrile Neutropenie	3 (13)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
Fieber	3 (13)	3 (13)	0 (0)	0 (0)

Quelle: G-BA spezifische statistische Zusatzauswertung (Zusatzanalyse ZUMA-1, Tabelle 14.3.8.2.0.2 [63])
Hinweis: Alle Preferred Terms sind in absteigender Reihenfolge der Gesamthäufigkeit aufgeführt. Die UEs werden basierend auf MedDRA Version 19.0 benannt und mittels NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der Behandlungsgruppe.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events