

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

*Tisagenlecleucel (Kymriah<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

**Modul 4 A**

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit  
rezidiertem oder refraktärem follikulären Lymphom  
nach zwei oder mehr Linien einer systemischen  
Therapie*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>14</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>17</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	34
4.2.1 Fragestellung.....	34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	36
4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.2.2.2 Kriterien für den Einschluss von Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator.....	38
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken.....	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.2.1 Begriffsdefinitionen und Klassifikationen.....	49
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika.....	54
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	56
4.2.5.2.4 Angewendete statistische Methoden.....	72
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	73
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	74
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	75
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	77
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	93
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	93
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	95
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	97
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	98

4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	99
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	101
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	102
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT.....	102
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	107
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	109
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	110
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	110
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	110
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	110
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	111
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	111
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	113
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	113
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	113
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	113
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	114
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	115
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	115
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	116
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	116
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	116
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	116
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	117
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	117
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	120
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	120
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen.....	121
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	122
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulation.....	123
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	140
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	141
4.3.2.3.3.1	Patientenrelevante Endpunkte – weitere Untersuchungen.....	142
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	259
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	261
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	262
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	262
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	264

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	279
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	279
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	279
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	279
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	280
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	280
4.6	Referenzliste.....	282
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>288</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>295</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>299</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>305</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>497</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>516</b>
<b>Anhang 4-G : Weitere statistische Analysen.....</b>		<b>539</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Quantifizierung des Zusatznutzens.....	19
Tabelle 4-2: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zur Quantifizierung des Zusatznutzens .....	20
Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	22
Tabelle 4-4: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Quantifizierung des Zusatznutzens.....	37
Tabelle 4-5: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zur Quantifizierung des Zusatznutzens .....	39
Tabelle 4-6: Radiologisches Ansprechen gemäß der Lugano-Kriterien .....	51
Tabelle 4-7: Fünf-Punkte-Skala (5PS, Deauville-Score) .....	53
Tabelle 4-8: Bewertungszeiträume des Endpunkts Nebenwirkungen in ELARA .....	69
Tabelle 4-9: Liste der dargestellten Subgruppen inklusive zugehöriger Trennpunkte bzw. der kategorialen Operationalisierung .....	76
Tabelle 4-10: Übersicht der für den indirekten Vergleich von ELARA und ReCORD-FL gewählten Parameter .....	82
Tabelle 4-11: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zur Identifikation potenzieller prognostischer und prädiktiver Faktoren.....	86
Tabelle 4-12: Klassifikation der Relevanz der durch die SLR identifizierten prädiktiven und prognostischen Faktoren durch drei medizinische Experten (sehr relevante und relevante Faktoren).....	88
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	106
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-26 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen .....	108
Tabelle 4-27: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	109
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	111
Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	111
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	111
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	112
Tabelle 4-32: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	112
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	114
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	115
Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	115
Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	115
Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen.....	117
Tabelle 4-38: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen .....	117
Tabelle 4-39: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-40: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen.....	121
Tabelle 4-41: Studienpool – Weitere Untersuchungen .....	122
Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	123
Tabelle 4-43: Übersicht der Datenschnitte der Studie <b>ELARA</b> – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie ELARA (ITT-Population) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-46: Patientenfluss der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Tabelle 4-47: Übersicht der beteiligten Studienzentren der Studie ReCORD-FL – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ReCORD-FL (zur Index-Linie) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ReCORD-FL im Vergleich zu der Studie ELARA (ITC-Population) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	136
Tabelle 4-50: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	141
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	142
Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) aus dem indirekten Vergleich – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-54: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	145
Tabelle 4-55: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) aus der Studie <b>ReCORD-FL</b> (Index-Linie) – weitere Untersuchungen .....	146
Tabelle 4-56: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) aus dem indirekten Vergleich der Studien <b>ELARA</b> und <b>ReCORD-FL</b> – weitere Untersuchungen...	149
Tabelle 57: Geschlechtsverteilung der GKV-Kohorte .....	152
Tabelle 58: Altersverteilung der GKV-Kohorte.....	152
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Ansprechen – weitere Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Morbidität – Ansprechen aus dem indirekten Vergleich – weitere Untersuchungen .....	157
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Hauptanalyse zum Endpunkt Ansprechen aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	157
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Zusatzanalysen zum Endpunkt Ansprechen aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	158
Tabelle 4-63: Ergebnisse zum Endpunkt Remissionsdauer aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	159
Tabelle 4-64: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Ansprechen aus der Studie <b>ReCORD-FL</b> (Index-Linie) – weitere Untersuchungen .....	162
Tabelle 4-65: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Ansprechen aus dem indirekten Vergleich der Studien <b>ELARA</b> und <b>ReCORD-FL</b> – weitere Untersuchungen .....	163

Tabelle 4-66: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben – weitere Untersuchungen.....	165
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Morbidität – progressionsfreies Überleben (PFS) aus dem indirekten Vergleich – weitere Untersuchungen.....	167
Tabelle 4-68: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – PFS aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	168
Tabelle 4-69: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) aus der Studie <b>ReCORD-FL</b> (Index-Linie) – weitere Untersuchungen.....	170
Tabelle 4-70: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) aus dem indirekten Vergleich der Studien <b>ELARA</b> und <b>ReCORD-FL</b> – weitere Untersuchungen.....	172
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT) aus dem indirekten Vergleich – weitere Untersuchungen.....	177
Tabelle 4-72: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Zeit bis zur Folgebehandlung aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	177
Tabelle 4-73: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Zeit bis zur Folgebehandlung aus der Studie <b>ReCORD-FL</b> (Index-Linie) – weitere Untersuchungen.....	179
Tabelle 4-74: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT) aus dem indirekten Vergleich der Studie <b>ELARA</b> und <b>ReCORD-FL</b> – weitere Untersuchungen.....	181
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS.....	184
Tabelle 4-76: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population) – weitere Untersuchungen.....	186
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Hauptanalyse zum Endpunkt Morbidität – Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber <i>Baseline</i> mittels MMRM-Analyse aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	187
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Hauptanalyse zum Endpunkt Morbidität - Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber <i>Baseline</i> der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	188
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Zusatzanalyse, <i>Responder</i> -Analysen zum Endpunkt EQ-5D VAS aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	190
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Zusatzanalyse, Zeit bis zur ersten Verbesserung in der EQ-5D VAS aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	191
Tabelle 4-81: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand SF-36v2.....	194
Tabelle 4-82: Rücklaufquoten für den SF-36v2 nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	196
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Hauptanalyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung des SF-36v2 gegenüber <i>Baseline</i> mittels MMRM-Analyse	



aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	196
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Hauptanalyse Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36v2 der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	197
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Zusatzanalyse, <i>Responder</i> -Analyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36v2 für die Summenscores PCS und MCS aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	199
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Zusatzanalyse, Zeit bis zur ersten Verbesserung zum Endpunkt SF-36v2 aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	200
Tabelle 4-87: Rücklaufquoten für den FACT-Lym nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	208
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Hauptanalyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung des FACT-Lym gegenüber <i>Baseline</i> mittels MMRM-Analyse aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	209
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Hauptanalyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung des FACT-Lym gegenüber <i>Baseline</i> der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021 – weitere Untersuchungen).....	211
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Zusatzanalyse, <i>Responder</i> -Analyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-Lym aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	214
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Zusatzanalyse, Zeit bis zur ersten Verbesserung zum Endpunkt FACT-Lym aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	216
Tabelle 4-92: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen.....	225
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Hauptanalyse zum Endpunkt Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse exkl. krankheitsbezogener Ereignisse aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	229
Tabelle 4-94: Ergebnisse für UE, die bei mindestens 10 % der Patienten oder 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten, nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	231
Tabelle 4-95: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4), die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	235
Tabelle 4-96: Ergebnisse für SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, <i>Safety-Set</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen .....	238
Tabelle 4-97: Ergebnisse für UESI (identifiziert), nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen .....	240
Tabelle 4-98: Ergebnisse für UESI (potenziell), nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, <i>Safety-Set</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen .....	248
Tabelle 4-99: Ergebnisse für SUESI (identifiziert), nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population <i>Safety-Set</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen .....	251
Tabelle 4-100: Ergebnisse für SUESI (potenziell), nach SOC & PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population <i>Safety-Set</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen .....	255
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Zusatzanalyse zum Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen .....	257
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Zusatzanalyse zum Endpunkt schwerwiegendes neurologisches Ereignis (SNE) aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen .....	258
Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen der Studie <b>ELARA</b> .....	259
Tabelle 4-104: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	261
Tabelle 4-105: Liste der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen .....	261
Tabelle 4-106: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	265
Tabelle 4-107: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	279
Tabelle 4-108 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in MEDLINE .....	289
Tabelle 4-109 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in Embase .....	289
Tabelle 4-110 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> .....	290
Tabelle 4-111 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen für Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator – Dokumentation der Recherche in MEDLINE .....	291
Tabelle 4-112 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen für Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator – Dokumentation der Recherche in Embase .....	292
Tabelle 4-113 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen für Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator – Dokumentation der Recherche – Dokumentation der Recherche in <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> .....	293

Tabelle 4-114 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in ClinicalTrials.gov .....	295
Tabelle 4-115 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in EU-CTR .....	295
Tabelle 4-116 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in ICTRP.....	296
Tabelle 4-117 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen für Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator – Dokumentation der Recherche in ClinicalTrials.gov .....	297
Tabelle 4-118 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen für Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator – Dokumentation der Recherche in EU-CTR .....	297
Tabelle 4-119 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen für Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator – Dokumentation der Recherche in ICTRP.....	298
Tabelle 4-120 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT (inkl. Suche nach weiteren Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	299
Tabelle 4-121 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach weiteren Untersuchungen für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator.....	300
Tabelle 4-122 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel.....	305
Tabelle 4-123 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator .....	318
Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	498
Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <b>ELARA</b> .....	500
Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <b>ReCORD-FL</b> .....	511
Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ELARA.....	517
Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ReCORD-FL.....	519
Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für den indirekten Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL .....	521

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Studiendesign der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL .....	81
Abbildung 4-2: Methodik der Auswahl geeigneter Patienten in ReCORD-FL. ....	82
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche zu Identifizierung relevanter prädiktiver oder prognostischer Faktor für Patienten mit r/r FL, bei denen mindestens zwei Therapielinien versagt haben. ....	87
Abbildung 4-4: Berücksichtigte Patientenpopulation der Studie ReCORD-FL im Rahmen des indirekten Vergleichs mit ELARA .....	90
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit patientenindividueller Therapie für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator .....	119
Abbildung 4-8: Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen der geschätzten <i>Propensity Scores</i> der Patienten der Studie ReCORD-FL und der Studie ELARA (E2202) vor Gewichtung ...	138
Abbildung 4-9: Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen der geschätzten <i>Propensity Scores</i> der Patienten der Studie ReCORD-FL und der Studie ELARA (E2202) nach Gewichtung .	138
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus der Studie <b>ELARA</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021; 1 Monat = 30,4 Tage).....	146
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus der Studie <b>ReCORD-FL</b> – weitere Untersuchungen (Patienten zur Index-Therapielinie) .....	147
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus dem indirekten Vergleich der Studien <b>ELARA</b> (E2202) und <b>ReCORD-FL</b> (1 Monat = 30,4 Tage).....	150
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus der Routinedaten-Analyse deutscher FL-Patienten [65] .....	151
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Remissionsdauer bei Patienten mit einer Komplettremission (CR) nach Bewertung durch das IRC aus der Studie <b>ELARA</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021; 1 Monat = 30,4 Tage).....	158
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Remissionsdauer bei Patienten mit einer Komplettremission oder partiellen Remission (CR oder PR) nach Bewertung durch das IRC aus der Studie <b>ELARA</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021; 1 Monat = 30,4 Tage) .....	162
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt PFS nach Bewertung durch das IRC aus der Studie <b>ELARA</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021; 1 Monat = 30,4 Tage) .....	169

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus der Studie <b>ReCORD-FL</b> – weitere Untersuchungen (Patienten zur Index-Behandlungslinie).....	171
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt PFS aus dem indirekten Vergleich der Studien <b>ELARA</b> (E2202) und <b>ReCORD-FL</b> (1 Monat = 30,4 Tage). ....	173
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung der Studie <b>ELARA</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021; 1 Monat = 30,4 Tage).....	178
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT) aus der Studie <b>ReCORD-FL</b> – weitere Untersuchungen (Patienten zur Index-Behandlungslinie).....	180
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung aus dem indirekten Vergleich der Studie <b>ELARA</b> (E2202) und <b>ReCORD-FL</b> (1 Monat = 30,4 Tage).....	182
Abbildung 4-22: Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber <i>Baseline</i> aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen .....	189
Abbildung 4-23: Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von 7 Punkten der EQ-5D VAS aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen .....	192
Abbildung 4-24: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) der EQ-5D VAS aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	192
Abbildung 4-25: Veränderung des SF-36v2 gegenüber <i>Baseline</i> aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen .....	199
Abbildung 4-26: Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von 3 Punkten des SF-36v2 PCS aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen .....	202
Abbildung 4-27: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (10 Punkte) des SF-36v2 PCS aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	203
Abbildung 4-28: Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von 3 Punkten des SF-36v2 MCS aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen .....	203
Abbildung 4-29: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (10 Punkte) des SF-36v2 MCS aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen .....	204
Abbildung 4-30: Veränderung des FACT-Lym gegenüber <i>Baseline</i> aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen .....	214
Abbildung 4-31: Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von 2,9 Punkten der FACT-LymS aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen .....	219

Abbildung 4-32: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (9 Punkte) der FACT-LymS aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	220
Abbildung 4-33: Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von 5,5 Punkten des FACT-Lym TOI aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	220
Abbildung 4-34: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (17,4 Punkte) des FACT-Lym TOI aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen .....	221
Abbildung 4-35: Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von 3 Punkten des FACT-G aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	221
Abbildung 4-36: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (16,2 Punkte) des FACT-G aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	222
Abbildung 4-37: Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von 6,5 Punkten des FACT-Gesamtscores aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen.....	222
Abbildung 4-38: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (25,2 Punkte) des FACT-Gesamtscores aus der Studie <b>ELARA</b> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen .....	223
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) nach Therapielinien aus Batlevi et al. [7].....	268
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben (PFS) nach Therapielinien aus Batlevi et al. [7]. .....	271
Abbildung 4-41: Patientenfluss der Studie ELARA (Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	510

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5PS	Fünf-Punkte-Skala
ARR	Absolute Risikoreduktion
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
BOR	Bestes Gesamtansprechen ( <i>Best Overall Response</i> )
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CI	Konfidenzintervall ( <i>Confidence Intervall</i> )
CMR	Metabolische Komplettremission ( <i>Complete Metabolic Remission</i> )
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CR	Komplettremission ( <i>Complete Remission</i> )
CRR	Komplettremissionsrate ( <i>Complete Remission Rate</i> )
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DFS	Krankheitsfreies Überleben
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Remissionsdauer ( <i>Duration of Remission</i> )
ECOG PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EFS	Ereignisfreies Überleben
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale</i>
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Registry</i>
EWB	Emotionales Wohlbefinden ( <i>Emotional Well-being</i> )
FACT-Lym	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma</i>
FACT-G	FACT-General
FACT-LymS	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale</i>
FACT-Lym TOI	<i>FACT-Lymphoma Trial Outcome Index</i>
FDG PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissionstomographie
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	<i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>
FWB	Funktionelles Wohlbefinden ( <i>Functional Well-being</i> )
HR	<i>Hazard Ratio</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IRC	Unabhängiges Reviewkomitee ( <i>Independent Review Committee</i> )
ITC	Indirekter Vergleich ( <i>Indirect Treatment Comparison</i> )
ITT	Behandlungsabsicht ( <i>Intention to Treat</i> )
KI	Konfidenzintervall
LDi	Längster transverser Durchmesser ( <i>Longest Transverse Diameter</i> )
LSM	<i>Least Square Mean</i>
mAK	Monoklonaler Antikörper
MCS	<i>Mental Component Summary</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
MMRM	<i>Mixed Effect Model Repeat Measurement</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
N. E.	Nicht schätzbar ( <i>Not Estimable</i> )
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NMR	Keine metabolische Remission ( <i>No Metabolic Remission</i> )
OR	Gesamtremission ( <i>Overall Remission</i> )
ORR	Gesamtremissionsrate ( <i>Overall Remission Rate</i> )
OS	Gesamtüberleben ( <i>Overall Survival</i> )
PCS	<i>Physical Component Summary</i>
PD	Progressive Erkrankung ( <i>Progressive Disease</i> )
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben ( <i>Progression-Free Survival</i> )
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
PMD	Progressive metabolische Erkrankung ( <i>Progressive Metabolic Disease</i> )
PMR	Partielle metabolische Remission ( <i>Partial Metabolic Remission</i> )
PPD	PPD: Produkt der perpendikulären Durchmesser ( <i>Product of Perpendicular Diameters</i> )
POD	Progression der Erkrankung ( <i>Progression of Disease</i> )



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PR	Partielle Remission ( <i>Partial Remission</i> )
PRO	Patienten berichtete Ergebnisse ( <i>Patient Reported Outcome</i> )
PS	<i>Propensity Score</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
r/r	Refraktär / rezidiert
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SD	Stabile Erkrankung ( <i>Stable Disease</i> )
SD	Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )
SDi	<i>Shortest Axis Perpendicular to LDi</i>
SE	Standardfehler ( <i>Standard Error</i> )
SF-36v2	<i>Short Form-36 Version 2</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SPD	<i>Sum of the Product of the Perpendicular Diameters for Multiple Lesions</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUV	<i>Standardized Uptake Value</i>
SWB	Soziales / familiäres Wohlbefinden ( <i>Social / Family Well-being</i> )
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTNT	Zeit bis zur Folgebehandlung ( <i>Time to Next Treatment</i> )
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHO ICTRP	<i>WHO International Clinical Trials Registry Plattform</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Tisagenlecleucel (Kymriah®) ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [1]. Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*). Für Arzneimittel, die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (ABI. L 18 vom 22.01.2000) über Arzneimittel für seltene Leiden, einen *Orphan-Drug-Status* besitzen, gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden.

In einem Beratungsgespräch zur zVT, das am 10.03.2022 stattfand, führte der G-BA aus, dass sowohl den vorliegenden Leitlinien als auch den Ausführungen der DGHO zu entnehmen ist, dass keine Standardtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht. Stattdessen wird auf eine patientenindividuelle Therapie, welche sich an verschiedenen Faktoren (u. a. Vortherapie, Zeit bis zum Rezidiv und Komorbiditäten) orientiert, abgestellt [2].

Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV für Tisagenlecleucel das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Dazu wird in diesem Dossier ein indirekter Vergleich der pivotalen Studie ELARA (CTL019E2202) mit der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL vorgelegt. In diesem Vergleich wird die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit der Wirksamkeit einer patientenindividuellen Therapie verglichen, welche damit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet entsprechen würde.

##### **Datenquellen**

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für das vorliegende Dossier konnten im Anwendungsgebiet FL keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tisagenlecleucel identifiziert werden. Maßgeblich für das vorliegende Dossier ist daher die zulassungsbegründende Studie ELARA und ein für die Zulassung vorgelegter adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkompator, der auf Basis dieser Studie und der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL erstellt wurde.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Tabelle 4-1: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Quantifizierung des Zusatznutzens

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend
2	Intervention	Tisagenlecleucel, einmalige Infusion, gemäß Zulassung ( $0,6 - 6 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen)	Intervention abweichend
3	Komparator	Keine Einschränkung	
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: Mortalität Morbidity Lebensqualität Nebenwirkungen	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte  Keine separate Auswertung für die relevante Population
5	Studientypen	Klinische Studien, retrospektive Analysen, Beobachtungsstudien	Dosisfindungsstudien, tierexperimentelle Studien, <i>In-vitro</i> -Studien, Einzelfallberichte ( <i>Case Reports</i> ), Kostenanalysen
6	Studiendauer	Studiendauer beträgt mindestens 6 Monate	Studiendauer kürzer als 6 Monate
7	Dokumentationstypen	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Studienergebnisse verfügbar; Studienberichte	Andere Dokumententypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, <i>Letter to the Editor</i> , <i>Note</i> , <i>Short Survey</i> ), unsystematische Reviews
8	Sprache	Englisch / Deutsch	nicht Englisch / Deutsch
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium			

Um die bestverfügbare Evidenz darzustellen, erfolgte eine weitere systematische Recherche mit dem Ziel Studien zu identifizieren, die für einen adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator geeignet sind. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Zulassungsstudie ELARA ist ein indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator nicht möglich.

Tabelle 4-2: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zur Quantifizierung des Zusatznutzens

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend
2	Intervention	Keine Einschränkung	
3	Komparator	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes	Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: Mortalität Morbidität Lebensqualität Nebenwirkungen	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte Keine separate Auswertung für die relevante Population
5	Studientypen	Klinische Studien, retrospektive Analysen, Beobachtungsstudien	Dosisfindungsstudien, tierexperimentelle Studien, <i>In-vitro</i> -Studien, Einzelfallberichte ( <i>Case Reports</i> ), Kostenanalysen
6	Studiendauer	Studiendauer beträgt mindestens 6 Monate	Studiendauer kürzer als 6 Monate
7	Dokumentationstypen	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Studienergebnisse verfügbar; Studienberichte	Andere Dokumententypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, <i>Letter to the Editor</i> , <i>Note</i> , <i>Short Survey</i> ), unsystematische Reviews
8	Sprache	Englisch / Deutsch	nicht Englisch / Deutsch
9	Ähnlichkeit der Studien	Ausreichende Informationen zur Prüfung der Ähnlichkeit vorhanden oder patientenindividuelle Daten zur Adjustierung verfügbar	Studie berichtet keine Patientencharakteristika für relevante Population Detailgrad der Informationen unzureichend für Prüfung der Ähnlichkeit Keine patientenindividuellen Daten verfügbar
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium			

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

Die Bewertung von Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ELARA sowie einem adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkompator mit der Studie ReCORD-FL.

Bei der Studie **ELARA** handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische, noch laufende Phase-II-Studie. Aus den Studiendokumenten der Studie ELARA ergeben sich keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden zudem keine sonstigen Aspekte festgestellt, die die Aussagekraft der Studiendaten beeinflussen. Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials mit der Einstufung „hoch / niedrig“ auf Studienebene nicht angezeigt.

Die Studie **ReCORD-FL** beruht auf der Auswertung von Krankenakten aus medizinischen Zentren in Europa und Nordamerika im Zeitraum von 1998 bis 2020. Es konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die die Aussagekraft der Studiendaten beeinflussen, identifiziert werden. Da es sich bei ReCORD-FL um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials mit der Einstufung „hoch / niedrig“ auf Studienebene nicht angezeigt.

Für den **indirekten Vergleich** erfolgte eine Bewertung der Verzerrungsaspekte gemäß den Vorgaben der Dossievorlage. Die Einschätzung der Aussagekraft auf Endpunktebene basierte dabei vorwiegend auf den Aspekten Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des *Intention-to-treat* (ITT)-Prinzips, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und sonstigen Aspekten, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnten.

### Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt basierend auf den folgenden Nutzendimensionen und patientenrelevanten Endpunkten:

- Mortalität
  - o Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS)
- Morbidität
  - o Ansprechen<sup>1</sup>
  - o Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS)
  - o Zeit bis zur Folgebehandlung (*Time to Next Treatment*, TTNT)
  - o Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - o Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2
  - o Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-Lym

---

<sup>1</sup> Dargestellt werden die Komplettremissionsrate (CRR, Hauptanalyse) sowie die Gesamtremissionsrate (ORR, Zusatzanalyse) und die Remissionsdauer (DOR, Zusatzanalyse).

- Nebenwirkungen
  - Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades
  - Schwere unerwünschte Ereignisse (UE CTCAE-Grad 3 oder 4)
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)

Laut Verfo sollen Therapieabbrüche aufgrund von UE dargestellt werden. Aufgrund der Einmalgabe von Tisagenlecleucel ist ein Therapieabbruch nicht möglich und Tabellen zum Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE werden daher nicht dargestellt.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tisagenlecleucel wird bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie angewendet. Der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel wird anhand der Studie ELARA bewertet (Tabelle 4-3). Bei der Studie ELARA handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, Phase-II-Studie, in die 98 Patienten aus 13 Ländern eingeschlossen wurden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, der schlechten Prognose der Patienten sowie der niedrigen Remissionsrate auf die derzeit verfügbaren Therapien, war ein einarmiges Studiendesign erforderlich [3].

Des Weiteren wurden zur Quantifizierung des Zusatznutzens die Ergebnisse eines Vergleichs von Tisagenlecleucel (ELARA) zu einer patientenindividuellen Therapie (ReCORD-FL) vorgelegt (Tabelle 4-3). Bei der Studie ReCORD-FL handelt es sich um eine internationale, retrospektive Kohortenstudie auf Basis von Patientenakten, in der 187 Patienten entsprechend den Einschlusskriterien der Studie ELARA eingeschlossen wurden.

Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Ergebnisse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
<b>MORTALITÄT</b>			
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			
Tisagenlecleucel (ELARA)	98	<b>Erheblich</b>	Anhaltspunkt
N	10 (10,2)		
n (%) Überlebensrate zu Monat 30, (%) [95 %-KI] <sup>A</sup>	81,6 [59,4; 92,4]		
ELARA vs. ReCORD-FL (zu Monat 24) <sup>B</sup> HR [95 %-KI] <sup>C</sup>	<b>0,21 [0,10; 0,45]</b>		
<b>MORBIDITÄT</b>			
<b>Ansprechen</b>			
<b>Komplettremission (CR)</b>			
Tisagenlecleucel (ELARA)	98	<b>Beträchtlich</b>	Anhaltspunkt
N	67		
n % [95 %-KI] <sup>P</sup>	68,4 [58,2; 77,4]		

Endpunkt	Ergebnisse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
ELARA vs. ReCORD-FL (zu Monat 24) <sup>B</sup> ARR [95 %-KI] <sup>C</sup>	<b>31,7 [18,2; 45,2]</b>		
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>			
Tisagenlecleucel (ELARA) N n (%) Rate des PFS zu Monat 30, (%) [95 %-KI] <sup>A</sup>	98 38 (38,8) 50,6 [34,6; 64,7]	<b>Beträchtlich</b>	Anhaltspunkt
ELARA vs. ReCORD-FL (zu Monat 24) <sup>B</sup> HR [95 %-KI] <sup>C</sup>	<b>0,57 [0,38; 0,87]</b>		
<b>Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT)</b>			
Tisagenlecleucel (ELARA) N n (%) Ereignisfreie Rate zu Monat 30, (%) [95 %-KI] <sup>A</sup>	98 18 (18,4) 76,8 [65,9; 84,6]	<b>Erheblich</b>	Anhaltspunkt
ELARA vs. ReCORD-FL (zu Monat 24) <sup>B</sup> HR [95 %-KI] <sup>C</sup>	<b>0,29 [0,17; 0,48]</b>		
<b>EQ-5D VAS</b>			
Tisagenlecleucel (ELARA) Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Verbesserung um MID von $\geq 7$ Punkten n (%) Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] <sup>A</sup>	5,8 (1,79); [2,21; 9,43] 8,5 (2,36); [3,22; 13,81] 51 (65,4) 7,9 [7,0; 12,8]	_H	_H
<b>GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT</b>			
<b>SF-36v2</b>			
Tisagenlecleucel ELARA			
PCS Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Verbesserung um MID von $\geq 3$ Punkten n (%) Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] <sup>A</sup>	0,2 (0,97); [-1,77; 2,15] -1,5 (0,29); [-2,11; -0,98] 42 (55,3) 10,3 [7,2; N.E.]	_H	_H
MCS Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Verbesserung um MID von $\geq 3$ Punkten n (%)	1,0 (1,24); [-1,42; 3,46] 6,9 (8,04); [-8,91; 22,76] 40 (52,6)		



Endpunkt	Ergebnisse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] <sup>A</sup>	11,8 [7,2; N.E.]		
<b>FACT-Lym</b>			
Tisagenlecleucel ELARA			
FACT-LymS Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Verbesserung um MID von $\geq 2,9$ Punkten n (%) Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] <sup>A</sup>	2,2 (0,64); [0,86; 3,45] 4,2 (1,27); [1,40; 7,02] 52 (67,5) 7,6 [7,0; 12,8]		
FACT-LymTOI Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Verbesserung um MID von $\geq 5,5$ Punkten n (%) Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] <sup>A</sup>	2,8 (1,34); [0,10; 5,49] 8,3 (2,77); [2,21; 14,46] 47 (61,0) 9,2 [7,2; 19,7]	_H	_H
FACT-G Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Verbesserung um MID von $\geq 3$ Punkten n (%) Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] <sup>A</sup>	0,9 (1,60); [-2,28; 4,17] 7,1 (2,66); [1,20; 12,92] 53 (68,8) 7,6 [7,0; 13,0]		
FACT-Gesamtscore Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Verbesserung um MID von $\geq 6,5$ Punkten n (%) Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] <sup>A</sup>	3,1 (1,99); [-0,92; 7,11] 10,9 (3,66); [2,81; 18,96] 47 (61,0) 8,3 [7,2; 19,5]		
<b>NEBENWIRKUNGEN</b>			
<b>UE<sup>F</sup></b>			
Tisagenlecleucel (ELARA) <sup>G</sup>			
UE CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	35 (36,1)		
SUE, n (%)	34 (35,1)		
UESI (identifiziert), n (%)	93 (95,9)	_I	_I
UESI (identifiziert) CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	77 (79,4)		
UESI (potenziell), n (%)	24 (24,7)		

Endpunkt	Ergebnisse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
UESI (potenziell) CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	3 (3,1)		
SUESI (identifiziert / potenziell), n (%)	39 (40,2)		

ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Komplettremission (*Complete Remission*); CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EQ-5D VAS: *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale*; FACT-G: *FACT-General*; FACT-Lym: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma*; FACT-LymS: *FACT-Lymphoma Subscale*; FACT-Lym TOI: *FACT-Lymphoma Trial Outcome Index*; HR: *Hazard Ratio*; IRC: Unabhängiges Reviewkomitee (*Independent Review Committee*); MCS: *Mental Component Summary*; MID: *Minimal Important Difference*; MMRM: *Mixed Model for Repeated Measures*; N.E.: Nicht schätzbar (*Not Estimable*) OR: Gesamtremission (*Overall Remission*); PCS: *Physical Component Summary*; SF-36v2: *Short Form 36 Version 2*; SUE: Schwerwiegende UE; SUESI: Schwerwiegende UESI; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von speziellem Interesse

<sup>A</sup>95 %-KI bestimmt mittels Greenwood-Formel

<sup>B</sup>Patienten mit Daten zum Überleben nach 24 Monaten wurden zu Monat 24 zensiert.

<sup>C</sup>HR bestimmt mittels gewichteter Cox-Proportional-Hazard-Regression

<sup>D</sup>95 %-KI bestimmt mittels Clopper-Pearson

<sup>E</sup>LSM bestimmt mittels MMRM; 95 %-KI bestimmt mittels Normalverteilungsapproximation

<sup>F</sup>UE exkl. krankheitsbezogener Ereignisse

<sup>G</sup>UE werden zu „jeglicher Zeit nach Tisagenlecleucel-Infusion“ mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer der UE von 18,6 Monaten post Infusion dargestellt. Ergebnisse weiterer Beobachtungsphasen sind den Ergebnistabellen zu entnehmen (Abschnitt 4.3.2.3.3.1.8).

<sup>H</sup>Es liegen keine Daten vor, die einen Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Es ist beschrieben, dass sich der allgemeine Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter einer patientenindividuellen Therapie teilweise verschlechtern. Nach der Therapie mit Tisagenlecleucel zeigt sich eine gleichbleibende bzw. in einigen Instrumenten verbesserte Lebensqualität im Vergleich zum Studienbeginn.

<sup>I</sup>Es liegen keine Daten vor, die einen Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Die Einmalbehandlung mit Tisagenlecleucel führt durch das anhaltende therapiefreie Intervall zu einer Vermeidung von Nebenwirkungen, welche durch eine Dauertherapie einhergehend mit kumulativen Toxizitäten unter patientenindividuellen Therapien sehr häufig auftreten können.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für alle Endpunkte der einzelnen Endpunktkategorien gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV bewertet.

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

### Mortalität

#### Gesamtüberleben (OS)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht für betroffene Patienten keine Chance auf Heilung. Die häufigste Todesursache der Patienten stellt das folliculäre Lymphom selbst dar [4]. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt, wie in anderen onkologischen Indikationen auch, als das herausragende Therapieziel. Beobachtungsstudien zeigen, dass sich mit jeder weiteren Therapie die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs und das Gesamtüberleben verkürzen. Für Patienten mit FL ab der 3. Therapielinie gibt es kaum spezifisch wirksame Therapieoptionen, sodass betroffene Patienten patientenindividuell behandelt werden müssen. Eine wiederholte Behandlung mit bereits angewendeten Therapien führt nur äußerst selten zu einem

Therapieerfolg, sodass das FL weiter voranschreitet und zum Tod der Patienten führt (Abbildung 4-39) [4-7].

In der **ELARA**-Studie hatten die Patienten im Median vier Vortherapien, rund ein Drittel der Patienten sogar zwischen fünf und 13 Vortherapien. Zum Zeitpunkt des im Dossier dargestellten Datenschnitts vom 03.08.2021 lagen die Überlebensraten zu **Monat 12 bei 96,7 %, zu Monat 24 bei 89,0 % und zu Monat 30 bei 81,6 % [95 %-KI: 59,4; 92,4]**.

Der indirekte adjustierte Vergleich zwischen **ELARA und ReCORD-FL** zeigt, dass die Behandlung mit Tisagenlecleucel das Risiko, innerhalb von 24 Monaten zu versterben, im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie signifikant **um 79 % verringert**. Der beobachtete Effekt ist mit einem **Hazard Ratio von 0,21 [95 %-KI: 0,10; 0,45]** als „dramatisch“ einzustufen [8]. Durch die Größe des Effekts kann ein möglicher Einfluss im Modell nicht berücksichtigter Störgrößen vernachlässigt werden. Eine „Worst-Case“-Analyse bestätigt die Robustheit der Analyse, in der für Patienten mit fehlenden Werten der Variable „Anzahl der beteiligten Lymphknoten bei Beginn der Behandlung“ in ReCORD-FL die prognostisch ungünstigste Ausprägung („> 4“) angenommen wurde. Auch in diesem Fall bleibt der dramatische Effekt von Tisagenlecleucel auf das Gesamtüberleben bestehen (HR: 0,23 [95 %-KI: 0,11; 0,50]).

Die Ergebnisse des Vergleichs sind auf den deutschen Behandlungskontext sehr gut übertragbar. Die Charakteristika der Patienten aus deutschen Zentren unterscheiden sich nicht maßgeblich von denen der Gesamtkohorte von ReCORD-FL (Tabelle 4-48). Die Ergebnisse des Vergleichs haben demnach für die deutsche Behandlungslandschaft eine hohe Relevanz. Wie es auch vom G-BA für den deutschen Versorgungskontext in der zVT-Herleitung angemerkt wurde, erhielten alle Patienten in ReCORD-FL eine hochgradig individualisierte Therapie.

Zusammenfassend ist Tisagenlecleucel eine vielversprechende Therapieoption für mehrfach vortherapierte Patienten mit FL, die zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer führt. Dementsprechend ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben nach § 5 Abs. 7 Nr. 1 der AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von Tisagenlecleucel.

### *Ansprechen*

Das Erreichen einer Komplettremission (CR) ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine entscheidende Größe für den Therapieerfolg und einer der wichtigsten Faktoren zur Einschätzung des langfristigen Nutzens der Therapie. Die Komplettremission steht zudem im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben [9, 10]. Unter den derzeit angewendeten Chemoimmuntherapien nimmt der Anteil der Patienten, die eine Komplettremission erreichen, von der Initialtherapie (71 %) bis hin zur dritten Therapielinie (44 %) deutlich ab; diese Abnahme steht im Zusammenhang mit einer verringerten Überlebenswahrscheinlichkeit [6]. Aufgrund dieser Prognose ist das Rezidiv für Patienten in Remission eine Hauptsorge, die für Patienten sogar eine psychoonkologische Betreuung notwendig machen kann [11]. Für

mehrfach vorbehandelte Patienten besteht aus diesem Grund ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer Therapie, die ein tiefes und langfristiges Ansprechen ermöglicht.

In der **ELARA-Studie** wiesen zum Zeitpunkt des im Dossier dargestellten Datenschnitts (August 2021, mediane Beobachtungsdauer: 21,1 Monate) **68,4 % der Patienten eine Komplettremission (CR)** nach Auswertung durch das IRC auf. Die mediane Ansprechdauer wurde zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht.

Im Vergleich dazu wiesen in der adjustierten Population von **ReCORD-FL nur 37,3 %** der Patienten eine Komplettremission auf. Der adjustierte indirekte Vergleich ohne Brückenkompparator dieser beiden Studien zeigt, dass die Behandlung mit Tisagenlecleucel zu einer um **31 Prozentpunkte** höheren Wahrscheinlichkeit führt, eine Komplettremission zu erreichen.

Dass durch eine Tisagenlecleucel-Behandlung eine dauerhafte Remission über mehrere Jahre erreicht werden kann, zeigen Daten einer Studie der *University of Pennsylvania*, in welcher 14 Patienten mit FL mit Tisagenlecleucel behandelt wurden (mediane Ansprechdauer nicht erreicht, 5-Jahres-Remissionsrate 60 %) [12].

Dementsprechend ergibt sich für den Endpunkt Ansprechen nach § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Tisagenlecleucel.

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das progressionsfreie Überleben ein entscheidender Faktor für den weiteren Verlauf der Erkrankung. Unter der Behandlung mit den derzeit üblichen Therapieoptionen verkürzt sich das PFS von der Initialtherapie bis zu der dritten Therapielinie drastisch von durchschnittlich 6,6 Jahren auf 10 Monate bzw. von 4,73 auf 0,48 Jahre im Median [6, 13]. Das Auftreten eines Progressionsereignisses ist gleichbedeutend mit dem Scheitern der Therapie. Eine weitere erfolgsversprechende Behandlung ist oftmals aufgrund des Mangels an weiteren, spezifisch wirksamen Therapieoptionen nicht möglich [5].

Die mediane Beobachtungsdauer des PFS in der Studie ELARA betrug 14,3 Monate. Die Patienten hatten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie im Median vier Vortherapien erhalten, ein Drittel der Patienten war sogar mit fünf bis 13 Therapien vorbehandelt. Bis zum im Dossier dargestellten Datenschnitt vom 03.08.2021 kam es in der Studienpopulation zu 38 PFS-Ereignissen. Die Rate des **PFS** (nach Beurteilung durch das IRC) lag nach 30 Monaten Studiendauer bei **50,6 % (95 %-KI: [34,6; 64,7])**.

Der adjustierte indirekte Vergleich der PFS-Ergebnisse aus der **ELARA-Studie** mit den Ergebnissen aus der **ReCORD-FL-Studie** zeigt 24 Monate nach einer Tisagenlecleucel-Infusion eine im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie statistisch signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben (**HR: 0,57 [95 %-KI: 0,38; 0,87]**).

Eine Fallserie der *University of Pennsylvania*, die von Patienten mit einer besonders langen Nachbeobachtungszeit von über 60 Monaten berichtet, unterstreicht den langanhaltenden

Effekt einer Behandlung mit Tisagenlecleucel. Es konnte gezeigt werden, dass bei 43 % der 14 Patienten mit rezidiviertem / refraktären FL selbst fünf Jahre nach der Behandlung mit Tisagenlecleucel keine Progression aufgetreten war bzw. die Patienten nicht verstorben waren [12].

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben nach § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Tisagenlecleucel.

#### *Zeit bis zur nächsten Behandlung (TTNT)*

Die Zeit bis zur Folgebehandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein wichtiger Indikator für die Beurteilung des langfristigen Therapieerfolgs, denn bei anhaltender Wirksamkeit und guter Verträglichkeit ist ein Therapiewechsel nicht erforderlich. Die Patienten empfinden das Erreichen einer therapiefreien Zeit als große Erleichterung, sodass der langfristige Therapieerfolg die Lebensqualität der Patienten unmittelbar beeinflusst. Patienten in Remission belastet die konstante Sorge, ein Rezidiv zu erleiden, was zur Folge hat, dass einige Patienten eine zusätzliche psychoonkologische Betreuung zum Umgang mit der Rezidivangst benötigen [11].

Das Herausögern oder Verhindern der Notwendigkeit einer Folgetherapie ist demnach ein wichtiges Therapieziel, das durch die Einmalbehandlung mit Tisagenlecleucel erreicht werden kann. Durch die Einmalgabe ist ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen oder Patientenpräferenzen grundsätzlich ausgeschlossen. In der **ELARA**-Studie lagen die ereignisfreien Raten (d. h. kein Beginn einer Folgetherapie) zum Zeitpunkt des im Dossier dargestellten Datenschnitts (03.08.2021) zu **Monat 12 bei 85,0 %, zu Monat 24 bei 76,8 % und zu Monat 30 ebenfalls bei 76,8 % [95 %-KI: 65,9; 84,6]**.

Der indirekte adjustierte Vergleich ohne Brückenkompator zwischen der **ELARA**- und der **ReCORD-FL**-Studie zeigt, dass die Behandlung mit Tisagenlecleucel das Risiko einer Folgetherapie im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie nach 24 Monaten signifikant **um 71 % verringert**. Der beobachtete Effekt auf die Zeit bis zur Folgetherapie ist mit einem **Hazard Ratio von 0,29 [95 %-KI: 0,17; 0,48]** als „dramatisch“ einzustufen [8].

Zusammenfassend geht eine verlängerte Zeit bis zur Folgebehandlung vor allem mit der Erleichterung der Patienten über eine therapiefreie Zeit einher, wobei dies unter anderem eine Verringerung behandlungsbedingter Toxizitäten, ein verringertes Risiko für behandlungsassoziierte Mortalität und ein reduziertes Risiko einer Transformation in ein aggressives Lymphom impliziert. Dementsprechend ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Folgetherapie nach § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** für Tisagenlecleucel.

#### *Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS*

Wie bereits beschrieben sind FL-Patienten häufig wiederkehrenden Rezidiven einhergehend mit sich verschlechternder Prognose ausgesetzt. Die Nebenwirkungen der eingesetzten

Therapien haben oft einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität und den Gesundheitszustand der Patienten als die Symptome der Erkrankung selbst [14]. Bei der Anwendung von Therapien, die typischerweise in späteren Therapielinien eingesetzt werden (z. B. Idelalisib und Duvelisib), treten teilweise erhebliche Toxizitäten und Nebenwirkungen auf, wie z. B. Hepatotoxizität, Sepsis, Diarrhöe, Pneumonitis und Darmperforation, die den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten stark beeinflussen können [15, 16].

In der **ELARA-Studie** war nach der Tisagenlecleucel-Infusion über den Studienverlauf eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) anhand der Veränderung des LSM im Vergleich zur *Baseline* beobachtbar (**Monat 12: 5,8 Punkte [95 %-KI: 2,21; 9,43], Monat 24: 8,5 Punkte [95 %-KI: 3,22; 13,81]**). Im Studienverlauf zeigten **65,4 % der Patienten** mit mindestens einem *Post-Baseline*-Wert eine klinisch relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands um mindestens 7 Punkte.

Es liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens im Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Studien zeigen jedoch, dass sich unter den bestehenden Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie der allgemeine Gesundheitszustand teilweise verschlechtert [13-15]. Nach der Therapie mit Tisagenlecleucel zeigt sich ein leicht verbesserter allgemeiner Gesundheitszustand im Vergleich zum Studienbeginn.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2*

Einige Studien weisen darauf hin, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die Erkrankung ebenso wie durch die bisherigen FL-Therapien negativ beeinflusst wird. So wurde eine Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten nach der Behandlung mit <sup>90</sup>Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan in einigen Bereichen des SF-36 gemessen [17].

In der **ELARA-Studie** war nach einer Tisagenlecleucel-Therapie ein stabiler Verlauf der Werte für die *Physical Component Summary* (PCS) des SF-36 sowie eine Verbesserung der Werte der *Mental Component Summary* (MCS) gegenüber der *Baseline* zu beobachten. Die Veränderung des LSM der PCS gegenüber der *Baseline* betrug 0,2 Punkte [95 %-KI: -1,77; 2,15] zu Monat 12, zu Monat 24 war eine Veränderung um -1,5 Punkte [95 %-KI: -2,11; 0,98] festzustellen. Die Veränderung des LSM gegenüber *Baseline* für die MCS betrug 1,0 Punkte [95 %-KI: -1,42; 3,46] zu Monat 12 und 6,9 Punkte [95 %-KI: -8,91; 22,76] zu Monat 24.

Im Studienverlauf zeigten **55,3 % der Patienten** mit mindestens einem *Post-Baseline*-Wert eine klinisch relevante Verbesserung in der PCS um mindestens 3 Punkte und **52,6 % der Patienten** eine klinisch relevante Verbesserung in der MCS um mindestens 3 Punkte.

Es liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens im Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Studien zeigen jedoch, dass sich unter den bestehenden Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie die gesundheitsbezogene Lebensqualität teilweise verschlechtert [16]. Anhand der Daten zum

SF-36 kann geschlussfolgert werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch eine Tisagenlecleucel-Infusion nicht messbar beeinträchtigt wird bzw., insbesondere in der mentalen Komponente (MCS), eine Verbesserung nach Behandlung auftreten kann.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-Lym*

Beim FACT-Lym handelt es sich um ein validiertes, krankheitsspezifisches Instrument für Lymphom-Patienten, durch dessen Verwendung ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und dem Krankheitsstatus der Patienten mit FL nachgewiesen werden konnte. So führte z. B. das Auftreten von Rezidiven zu einer Verschlechterung der Lebensqualität. Anhand des FACT-Lym konnte gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität der Patienten während der Behandlung mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen des FL, wie z. B. einer Chemotherapie, verschlechtert hat [14].

In der **ELARA-Studie** war nach einer Tisagenlecleucel-Therapie eine Verbesserung der Werte sämtlicher Skalen sowie im Gesamtscore im Vergleich zur *Baseline* zu beobachten. Die Veränderung des FACT-LymS gegenüber der *Baseline* betrug 2,2 Punkte [95 %-KI: 0,86; 3,45] zu Monat 12, zu Monat 24 war eine Veränderung um 4,2 Punkte [95 %-KI: 1,40; 7,02] festzustellen. Die Veränderung des LSM gegenüber der *Baseline* für den FACT-LymTOI betrug 2,8 Punkte [95 %-KI: 0,10; 5,49] zu Monat 12 und 8,3 Punkte [95 %-KI: 2,21; 14,46] zu Monat 24. Die Veränderung des LSM gegenüber *Baseline* für den FACT-G betrug 0,9 Punkte [95 %-KI: -2,28; 4,17] zu Monat 12 und 7,1 Punkte [95 %-KI: 1,20; 12,92] zu Monat 24. Die Veränderung des LSM gegenüber der *Baseline* für den FACT-Gesamtscore betrug 3,1 Punkte [95 %-KI: -0,92; 7,11] zu Monat 12 und 10,9 Punkte [95 %-KI: 2,81; 18,96] zu Monat 24.

Im Studienverlauf zeigten **67,5 % der Patienten** mit mindestens einem *Post-Baseline*-Wert eine klinisch relevante Verbesserung im FACT-LymS um mindestens 2,9 Punkte und **61,0 % der Patienten** eine klinisch relevante Verbesserung im FACT-LymTOI um mindestens 5,5 Punkte. **68,8 % der Patienten** mit mindestens einem *Post-Baseline*-Wert zeigten eine klinisch relevante Verbesserung im FACT-G um mindestens 3 Punkte und **61,0 % der Patienten** eine klinisch relevante Verbesserung im FACT-Gesamtscore um mindestens 6,5 Punkte.

Es liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens im Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Studien zeigen jedoch, dass sich unter den bestehenden Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie die gesundheitsbezogene Lebensqualität teilweise verschlechtert [13]. Anhand der Daten zum FACT-Lym kann geschlussfolgert werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch eine Tisagenlecleucel-Infusion verbessert werden kann.

#### ***Nebenwirkungen***

##### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Viele Patienten mit einem folliculären Lymphom durchlaufen eine größere Anzahl von aufeinanderfolgenden Therapien. Bei wiederholter Anwendung von Chemoimmuntherapien

beeinflusst die akkumulierte Toxizität den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten unter anderem so stark, dass Toxizität einer der häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch bei 47 – 56 % der Patienten ist [18]. Bei den derzeitigen, spezifisch in späteren Therapielinien zugelassenen Wirkstoffen, wie z. B. Idelalisib und Duvelisib, brachen 22 – 29 % der Teilnehmer in den Zulassungsstudien die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Sehr häufige unerwünschte Ereignisse sind schwere Neutropenien, Hepatotoxizität, schwere Diarrhoe / Colitis sowie schwere Hautreaktionen. [19, 20]

Tisagenlecleucel hat gegenüber den herkömmlichen Therapien insbesondere für FL-Patienten entscheidende Vorteile hinsichtlich des Sicherheitsprofils: Aufgrund der Einmalgabe kann der Therapieerfolg nicht durch einen Abbruch der Behandlung gefährdet werden und es kommt nicht zu akkumulierter Toxizität.

Die beobachteten UE traten in der **ELARA**-Studie überwiegend innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf. In diesem Zeitraum wurden UE bei 84,5 % der Patienten beobachtet, schwere UE bei 21,6 % und SUE bei 23,1 %.

Die Frequenz der UE nahm über den weiteren zeitlichen Verlauf nach Tisagenlecleucel-Infusion zunehmend und deutlich ab. Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion wurden UE bei 63,5 % und mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 22,4 % der Patienten beobachtet. Ähnlich verhielt es sich mit den schweren UE (18,8 % und 7,1 %) und den SUE (16,7 % und 5,9 %).

Über den gesamten Zeitraum nach der Tisagenlecleucel-Infusion betrachtet, wurde in der ELARA-Studie bei 90 % der Patienten mindestens ein UE festgestellt. 36 % der Patienten erlitten im gleichen Zeitraum mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad 3 oder 4), 35 % mindestens ein SUE.

Identifizierte UESI, d. h. UE, die zuvor als besonderes Risiko der Anwendung von Tisagenlecleucel identifiziert worden waren, traten in den ersten 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 90,7 % der Patienten auf, während potenzielle UESI, also solche, bei denen ein besonderes Risiko vermutet wird, bei etwa 12,4 % der Patienten beobachtet wurden. SUESI (identifiziert oder potenziell) wurden ebenfalls nur bei 25,8 % der Patienten beobachtet. Die Frequenz der UESI nahm über den weiteren zeitlichen Verlauf nach Tisagenlecleucel-Infusion zunehmend und deutlich ab. So wurde im Zeitraum von 8 Wochen bis 1 Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 72,9 % der Patienten ein identifiziertes UESI, bei 12,5 % ein potenzielles UESI und bei 16,7 % ein SUESI beobachtet. Mehr als ein Jahr nach der Tisagenlecleucel-Infusion sank die Inzidenz der UESI weiter auf 21,2 % für identifizierte UESI, 3,5% für potenzielle UESI und 8,2 % für SUESI.

Besondere Bedeutung innerhalb der UESI haben schwerwiegende neurologische Ereignisse (SNE) und das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS). Ein CRS trat innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 48,5 % der Patienten auf, wobei der CTCAE-Grad dieser Ereignisse in nur einem Fall größer oder gleich 3 war. In dem Zeitraum von mehr als 8 Wochen



nach der Tisagenlecleucel-Infusion wurde ein CRS nur noch bei 2,1 % der Patienten beobachtet. SNE traten innerhalb von 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 10 % der Patienten auf und wurden mehr als ein Jahr nach der Behandlung nicht mehr beobachtet.

Es kam im Studienverlauf bis zum aktuellen Datenschnitt vom 03.08.2021 zu einem UE-bedingten Todesfall, der als nicht im ursächlichen Zusammenhang mit Tisagenlecleucel bewertet wurde.

Es liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens im Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Die Einmalbehandlung mit Tisagenlecleucel führt durch das anhaltende therapiefreie Intervall zu einer Vermeidung von Nebenwirkungen, die durch eine Dauertherapie und kumulative Toxizitäten unter der patientenindividuellen Therapie sehr häufig auftreten. Ein Abbruch der Therapie aufgrund von UE, wie häufig bei den bestehenden Therapieoptionen beobachtet, ist durch die Einmalgabe von Tisagenlecleucel ausgeschlossen.

### **Fazit**

Für Patienten im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel, d. h. mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, besteht bis heute keine Chance auf Heilung [10]. Damit gehören die Patienten im Anwendungsgebiet zu einer Hochrisikogruppe und sind häufig bereits doppelt-refraktär, mit mehrfachen Rezidiven und einem frühen Progress nach dem letzten Therapieversuch. Für diese Patienten kommen derzeit primär Therapien mit einem umfangreichen Nebenwirkungsprofil in Frage: Chemoimmuntherapien oder PI3K-Inhibitoren mit hoher Toxizität und wiederholtem Auftreten bestimmter Nebenwirkungen. Diese Therapien führen zu starken Einschränkungen des allgemeinen Gesundheitszustands und der Lebensqualität der Patienten [14-16, 21].

Alternativ erfolgt die erneute Behandlung mit bereits erhaltenen Therapieoptionen, die nur äußerst geringe Erfolgchancen auf ein Ansprechen erwarten lassen. Zusätzlich besteht das Risiko der histologischen Transformation in ein aggressives Lymphom, welches die Prognose der Patienten zusätzlich verschlechtert [22]. Daher besteht für diese Patienten ein großer therapeutischer Bedarf, der durch die hochwirksame, zielgerichtete und einmalige Behandlung mit Tisagenlecleucel abgedeckt wird.

Tisagenlecleucel wurde mit dem Ziel entwickelt, die bestehende Therapielandschaft grundlegend zu ändern und den Patienten eine potenziell kurative Therapie zu bieten. So bestätigt der Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL, dass die Behandlung mit Tisagenlecleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie das **Überleben** der Patienten erheblich verlängert. Die Effektstärke ist hierbei von einem Ausmaß, das einem dramatischen Effekt entspricht. Die langfristige Wirkung von Tisagenlecleucel in der Endpunktkategorie **Morbidität** verdeutlicht der dramatische Effekt im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Behandlung. Darüber hinaus zeigen sich auch für die Endpunkte Ansprechen und PFS signifikante Vorteile für Patienten, die eine

Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben. Die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** wird durch Tisagenlecleucel nicht beeinträchtigt bzw. verbessert sich gegenüber der *Baseline* teilweise. Die beobachteten **Nebenwirkungen** traten vorrangig in den ersten 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf und führten zu keinen langfristigen Einschränkungen für die behandelten Patienten. Gleichzeitig werden durch die kurze Behandlungsdauer und das günstigere Nebenwirkungsprofil von Tisagenlecleucel die teils erheblichen Nebenwirkungen und Toxizitäten der derzeitigen Therapien vermieden.

Die im vorliegenden Dossier präsentierten vergleichenden Daten basieren auf einem adjustierten indirekten Vergleich der pivotalen Studie ELARA und der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL. Bereits vor der Gewichtung auf Basis der *Propensity Score Odds* wiesen beide Populationen annähernd Strukturgleichheit auf. Mögliche relevante Confounder wurden im Rahmen der Adjustierung berücksichtigt. In der Gesamtschau kann eine hinreichende Ergebnissicherheit bei der Beurteilung der Effekte festgestellt werden.

Zusammengefasst ergibt sich somit für Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen**.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Tisagenlecleucel (Kymriah®) ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [1].

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*). Der *Orphan-Drug-Status* von Tisagenlecleucel gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (ABl. L 18 vom 22.01.2000) besteht für folgende Anwendungsgebiete:

- Lymphatische B-Zell-Leukämie / Lymphom (inkl. B-Zell akute lymphoblastische Leukämie (ALL, 2014)
- Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (2016)
- Folliculäres Lymphom (2021)

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens in der Indikation follikuläres Lymphom wurde der *Orphan-Drug*-Status von Tisagenlecleucel in diesem Anwendungsgebiet im Jahr 2022 bestätigt [23].

Für Arzneimittel, die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (ABI. L 18 vom 22.01.2000) über Arzneimittel für seltene Leiden, einen *Orphan-Drug*-Status besitzen, gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden.

Das vorliegende Dossier dient der Quantifizierung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel bei der Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL) gemäß Zulassung [1]. Dafür werden im vorliegenden Modul 4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen auf Basis der pivotalen Studie ELARA (CCTL019E2202, NCT03568461) sowie eines für die Zulassung vorgelegten indirekten Vergleichs dargestellt. Nähere Erläuterungen zur Patientenpopulation und zur Intervention ebenso wie zu den patientenrelevanten Endpunkten und den Studientypen sind den folgenden Abschnitten zu entnehmen.

### **Patientenpopulation**

Gemäß Fachinformation ist Tisagenlecleucel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [1].

### **Intervention**

Bei der zu bewertenden Intervention handelt es sich um die Immunzelltherapie Tisagenlecleucel, d. h. um autologe T-Zellen, die *ex vivo* genetisch modifiziert wurden. Die Anwendung von Tisagenlecleucel ( $0,6 - 6 \times 10^8$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen) erfolgt gemäß Fachinformation als einmalige Infusion [1].

### **Vergleichstherapie**

Patienten im Anwendungsgebiet werden in der Versorgungsrealität unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands patientenindividuell behandelt. Entsprechend ist die Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der genannten Faktoren. Ein Vergleich mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund des *Orphan-Drug*-Status von Tisagenlecleucel nicht erforderlich, wird aber im vorliegenden Dossier als Grundlage zur Quantifizierung des Zusatznutzens dennoch vorgenommen.

### **Endpunkte**

Die Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt basierend auf den folgenden Nutzendimensionen und patientenrelevanten Endpunkten:

- Mortalität
  - o Gesamtüberleben (*Overall survival, OS*)
  
- Morbidität
  - o Ansprechen<sup>2</sup>
  - o Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival, PFS*)
  - o Zeit bis zur Folgebehandlung (*Time to Next Treatment, TTNT*)
  - o Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS
  
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - o Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2
  - o Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-Lym
  
- Nebenwirkungen
  - o Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades
  - o Schwere Unerwünschte Ereignisse (UE CTCAE-Grad 3 oder 4)
  - o Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - o Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)

Laut VerfO sollen Therapieabbrüche aufgrund von UE dargestellt werden. Aufgrund der Einmalgabe von Tisagenlecleucel ist ein Therapieabbruch nicht möglich und Tabellen zum Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE werden daher nicht dargestellt.

### Studientyp

Für die Beantwortung der Fragestellung wird die bestverfügbare Evidenz herangezogen. Bei der systematischen Recherche im Anwendungsgebiet werden dafür neben RCTs auch weitere Untersuchungen berücksichtigt. Maßgeblich sind zudem die zulassungsbegründende Studie **ELARA** und ein für die Zulassung vorgelegter adjustierter **indirekter Vergleich** ohne Brückenkomparator, der auf Basis dieser Studie und der retrospektiven Kohortenstudie **ReCORD-FL** erstellt wurde.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

---

<sup>2</sup> Dargestellt werden die Komplettremissionsrate (CRR, Hauptanalyse) sowie die Gesamtremissionsrate (ORR, Zusatzanalyse) und die Remissionsdauer (DOR, Zusatzanalyse).

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

#### 4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Um die in Abschnitt 4.2.1 definierte Fragestellung zu beantworten, werden ausschließlich Studien berücksichtigt, die alle der in Tabelle 4-4 definierten Selektionskriterien erfüllen. Entsprechend des IQWiG-Methodenpapiers musste die Studienpopulation zu mindestens 80 % den Einschlusskriterien entsprechen, damit eine Studie berücksichtigt wurde [8].

Tabelle 4-4: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Quantifizierung des Zusatznutzens

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend
2	Intervention	Tisagenlecleucel, einmalige Infusion, gemäß Zulassung ( $0,6 - 6 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen)	Intervention abweichend
3	Komparator	Keine Einschränkung	
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: Mortalität Morbidität Lebensqualität Nebenwirkungen	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte Keine separate Auswertung für die relevante Population
5	Studientypen	Klinische Studien, retrospektive Analysen, Beobachtungsstudien	Dosisfindungsstudien, tierexperimentelle Studien, <i>In-vitro</i> -Studien, Einzelfallberichte ( <i>Case Reports</i> ), Kostenanalysen
6	Studiendauer	Studiendauer beträgt mindestens 6 Monate	Studiendauer kürzer als 6 Monate
7	Dokumentationstypen	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Studienergebnisse verfügbar; Studienberichte	Andere Dokumententypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, <i>Letter to the editor</i> , <i>Note</i> , <i>Short Survey</i> ), unsystematische Reviews
8	Sprache	Englisch / Deutsch	nicht Englisch / Deutsch
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium			

**Population**

Die Population umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

**Intervention**

Es werden ausschließlich Studien eingeschlossen, bei welchen sowohl der Behandlungsmodus als auch die Dosierung der Zulassung von Tisagenlecleucel entsprechen [1].

**Komparator**

Es wird keine Einschränkung hinsichtlich des Komparators vorgenommen.

**Endpunkte**

Es werden Studien eingeschlossen, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen berichten. Nähere Informationen zu patientenrelevanten Endpunkten im Anwendungsgebiet FL sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.

**Studiendauer**

Es werden ausschließlich Studien berücksichtigt, deren Dauer mindestens 6 Monate beträgt.

**Studientyp**

Es werden ausschließlich klinische Studien, retrospektive Analysen und Beobachtungsstudien berücksichtigt. Nicht berücksichtigt werden Dosisfindungsstudien, tierexperimentelle Studien, *In-vitro*-Studien, Einzelfallberichte (*Case Reports*) und Kostenanalysen.

**Dokumentationstypen**

Es werden nur Volltextpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, Synopsen oder Studienberichte eingeschlossen. Nicht berücksichtigt werden Studien ohne ausführliche Ergebnisdarstellung (z. B. Konferenzabstracts, *Editorials*, *Letter to the Editor*, *Note*, *Short Survey*). Zudem werden nicht systematische Reviews ausgeschlossen.

**Sprache**

Es werden ausschließlich Studien in deutscher oder englischer Sprache eingeschlossen.

**4.2.2.2 Kriterien für den Einschluss von Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator**

Um die bestverfügbare Evidenz darzustellen, erfolgte eine systematische Recherche mit dem Ziel Studien zu identifizieren, die für einen adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkompator geeignet sind. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Zulassungsstudie ELARA ist ein adjustierter indirekter Vergleich über einen Brückenkompator nicht möglich. Die Recherche wurde auf Basis der in Tabelle 4-5 definierten Selektionskriterien durchgeführt. Bei der Suche werden ausschließlich Studien berücksichtigt, die alle der definierten Ein- und keines der Ausschlusskriterien erfüllen.

Entsprechend des IQWiG-Methodenpapiers musste die Studienpopulation zu mindestens 80 % den Einschlusskriterien entsprechen, damit eine Studie berücksichtigt wurde [8].

Tabelle 4-5: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zur Quantifizierung des Zusatznutzens

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend
2	Intervention	Keine Einschränkung	
3	Komparator	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes	Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: Mortalität Morbidität Lebensqualität Nebenwirkungen	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte Keine separate Auswertung für die relevante Population
5	Studientypen	Klinische Studien, retrospektive Analysen, Beobachtungsstudien	Dosisfindungsstudien, tierexperimentelle Studien, <i>In-vitro</i> -Studien, Einzelfallberichte ( <i>Case Reports</i> ), Kostenanalysen
6	Studiendauer	Studiendauer beträgt mindestens 6 Monate	Studiendauer kürzer als 6 Monate
7	Dokumentationstypen	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Studienergebnisse verfügbar; Studienberichte	Andere Dokumententypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, <i>Letter to the editor</i> , <i>Note</i> , <i>Short Survey</i> ), unsystematische Reviews
8	Sprache	Englisch / Deutsch	nicht Englisch / Deutsch
9	Ähnlichkeit der Studien	Ausreichende Informationen zur Prüfung der Ähnlichkeit vorhanden oder patientenindividuelle Daten zur Adjustierung verfügbar	Studie berichtet keine Patientencharakteristika für relevante Population Detailgrad der Informationen unzureichend für Prüfung der Ähnlichkeit Keine patientenindividuellen Daten verfügbar
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium			

Die Definition der Einschlusskriterien **Population**, **Endpunkte**, **Studiendauer**, **Studientypen** und **Sprache** sind bei der Recherche nach Vergleichsstudien für



einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator identisch zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.2.2.1).

### **Vergleichstherapie**

Damit das Kriterium der Vergleichstherapie als erfüllt angesehen wird, muss in mindestens einem Studienarm die Wirksamkeit und / oder Sicherheit der derzeit üblichen Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht werden. Da im Anwendungsgebiet keine Standardtherapien verfügbar sind, gilt eine patientenindividuelle Therapie, die unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands erfolgt, als Vergleichstherapie. Dies stimmt mit der Einschätzung des G-BA überein, der die patientenindividuelle Therapie als zVT im Anwendungsgebiet festgelegt hat (vgl. Modul 3.1) [2, 10].

Die Behandlung muss dabei gemäß der deutschen Fachinformation bzw. gemäß dem deutschen Versorgungskontext erfolgen. Damit das Kriterium der Vergleichstherapie als erfüllt angesehen werden kann, muss die Gabe der Therapien in den Studien patientenindividuell erfolgen.

### **Ähnlichkeit der Studien**

Für den indirekten Vergleich werden nur solche Studien eingeschlossen, bei denen ausreichende Informationen zur Bewertung der Ähnlichkeit vorliegen oder für die patientenindividuelle Daten in einer Qualität vorhanden sind, die eine Adjustierung möglicher struktureller Unterschiede zwischen den Studien über entsprechende statistische Methoden ermöglichen (z. B. Gewichtung über *Propensity Scores*).

Ausgeschlossen werden hingegen Studien, bei denen keine Patientencharakteristika für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie vorliegen oder der Detailgrad dieser Informationen für eine Prüfung der Ähnlichkeit unzureichend ist, und für die keine patientenindividuellen Daten für eine mögliche Adjustierung vorliegen.

Die Prüfung von Selektionskriterium 9 erfolgt ausschließlich während der Sichtung der Volltexte (siehe Anhang 4-C).

### **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 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche für das vorliegende Dossier (Recherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Recherche nach Vergleichsstudien für einen adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkompator) wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE (Suchoberfläche: Ovid) sowie in der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Die Suche wurde mit Hilfe sequentieller Suchstrategien bestehend aus einer Kombination von Freitext und

Begriffen der *Medical Subject Headings* (MeSH) bzw. analoger Konzepte durchgeführt, die gemäß den jeweiligen Erfordernissen der einzelnen Datenbanken individuell adaptiert wurden.

Der Zeitraum der Suche nach Vergleichsstudien für einen adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkompator wurde auf 1998 bis heute eingeschränkt. Dem zugrunde liegt die Zulassung von Rituximab in den USA im Jahr 1997 bzw. in der EU im Jahr 1998, die eine grundlegende Veränderung der Behandlung des FL zur Folge hatte.

Die ausführliche Dokumentation der einzelnen Suchstrategien ist Anhang 4-A zu entnehmen. Die Suche wurde am 06.04.2022 (Suche nach Studien mit Tisagenlecleucel) bzw. am 12.04.2022 (Suche nach Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkompator) in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank durchgeführt.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Zusätzlich zur bibliographischen Recherche erfolgte eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken. Die Suche wurde analog zur bibliographischen Recherche für Tisagenlecleucel als das zu bewertende Arzneimittel sowie für Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator durchgeführt. Bei dieser Recherche sollten sowohl alle laufenden als auch alle abgebrochenen und abgeschlossenen Studien identifiziert werden.

### **Studienregister**

Die Suchstrategien für die Recherche in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Registry* (EU-CTR) und *WHO International Clinical Trials Registry Plattform* (WHO ICTRP) wurden individuell gemäß den jeweiligen Anforderungen konzipiert. Für die Suche erfolgte eine Einschränkung auf das vorliegende Anwendungsgebiet.

Es wurden keine weiteren Einschränkungen der Suchstrategien vorgenommen. Die detaillierte Dokumentation der jeweiligen Suchstrategie ist Anhang 4-B zu entnehmen.

Die Suche wurde am 12.04.2022 durchgeführt.

### **Studienergebnisdatenbanken**

Neben der Suche in den öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde zusätzlich eine Suche im Clinical-Data-Suchportal der EMA und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt. Beide Ergebnisdatenbanken wurden ausschließlich hinsichtlich Studien durchsucht, die bereits durch die bibliografische Recherche bzw. die Studienregisterrecherche identifiziert wurden.

Die Suche wurde am 12.04.2022 durchgeführt.

Für die Suche im EMA-Clinical-Data-Suchportal wurde die *Advanced Search* gewählt. Die Suche erfolgte über die Bezeichnung des Wirkstoffs („Tisagenlecleucel“) im Suchfeld „Active substance name / INN“.

Die Suche wurde am 12.04.2022 durchgeführt.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen<sup>3</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

---

<sup>3</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde zusätzlich auf der Website des G-BA nach Studien gesucht, die bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Tisagenlecleucel identifiziert wurden. Zudem wurde nach Studien im Anwendungsgebiet FL gesucht.

Die Suche auf der Website des G-BA wurde mit Hilfe der folgenden zwei Vorgehensweisen durchgeführt:

- Suchfunktion auf der Website [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)
- Übersicht der Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>)

Die Suche erfolgte nach der Wirkstoffbezeichnung („Tisagenlecleucel“) und dem Anwendungsgebiet (FL). Ergänzend wurde nach dem Studiennamen bzw. der Studienidentifikationsnummer gesucht, die in den vorherigen Suchen identifiziert wurden (z. B. NCT oder EUCTR-Nummer).

Die Suche wurde am 12.04.2022 durchgeführt.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

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

#### **Bibliografische Literaturrecherche**

Nachdem die Dubletten entfernt wurden, erfolgte die Selektion der Publikationen aus den medizinischen Datenbanken im Zwei-Schritt-Verfahren auf Basis der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien. Zunächst wurden dafür die Titel bzw. die Abstracts hinsichtlich ihrer inhaltlichen Relevanz geprüft. Treffer, für die eindeutig keine Volltextpublikation bzw. kein vergleichbarer Dokumentationstyp vorlag, wurden bereits in diesem Schritt ausgeschlossen (Kriterium 7, Dokumentationstyp). Publikationen, die nicht in deutscher oder englischer Sprache zur Verfügung standen, wurden ebenfalls direkt ausgeschlossen (Kriterium 8, Sprache). Alle Publikationen, für die die inhaltliche Relevanz nicht auf Basis des Titels oder Abstracts bewertet werden konnte, wurden im nächsten Schritt im Volltext gesichtet. Publikationen, die auf Basis des Volltextes ausgeschlossen wurden, sind in Anhang 4-C dokumentiert.

Die Selektion wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Bei Abweichungen hinsichtlich der Einschätzung der Relevanz eines Treffers erfolgte im Rahmen eines abschließenden Konsensverfahrens eine Klärung durch die beiden Reviewer.

#### **Suche in Studienregistern**

Die Selektion der Treffer aus der Suche in den Studienregistern erfolgte ebenfalls auf Basis der zuvor definierten Kriterien (Abschnitt 4.2.2). Die in den Studienregistern hinterlegten Informationen bildeten die Grundlage für die Selektion.

Alle Studien sind inklusive des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang 4-D dokumentiert.

Die Selektion der Studien wurde analog zur bibliographischen Recherche von zwei Reviewern vorgenommen. Bei Abweichungen hinsichtlich der Einschätzung der Relevanz einer Studie, erfolgte im Rahmen eines abschließenden Konsensverfahrens eine Klärung durch die beiden Reviewer.

### **Suche in Studienergebnisdatenbanken**

Die Suche in den Studienergebnisdatenbanken wurde auf Studien begrenzt, die zuvor bei der bibliographischen Recherche bzw. der Suche in den Studienregistern identifiziert worden waren. Eine Selektion der Treffer ist demnach nicht erforderlich. Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage wurde auf eine Dokumentation der Ergebnisse verzichtet.

### **Suche auf der Website des G-BA**

Die Suche auf der G-BA-Website wurde analog zur Suche in den Studienergebnisdatenbanken auf Studien begrenzt, die zuvor bei der bibliographischen Recherche bzw. der Suche in den Studienregistern identifiziert worden waren. Eine Selektion der Treffer ist demnach nicht erforderlich. Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage wurde auf eine Dokumentation der Ergebnisse verzichtet.

#### **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 0):

##### 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.*

Bei der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen pivotalen Studie **ELARA** handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Studie ohne Verblindung der Patienten und der Prüfarzte. Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht angezeigt. Bei der Studie **ReCORD-FL** handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ebenfalls nicht angezeigt.

Für den **indirekten Vergleich** erfolgte eine Bewertung der Verzerrungsaspekte gemäß den oben beschriebenen Aspekten sowie den Vorgaben in Anhang 4-F. Insbesondere werden dabei die Verblindung der Endpunkterheber, die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips sowie eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und sonstige verzerrende Aspekte beurteilt. Die Bewertung wurde in Anhang 4-F dokumentiert.

#### **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 0, 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)<sup>4</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>5</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>6</sup> 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.*

Eine ausführliche Darstellung des Designs sowie der Methodik der relevanten Studien ist Anhang 4-E zu entnehmen.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel wurden die einarmige Studie ELARA sowie ein indirekter Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL (nicht interventionelle Kohortenstudie) herangezogen. Unter Berücksichtigung des Studiendesigns wurden beide Studien bestmöglich nach den Anforderungen des TREND-Statements charakterisiert (Anhang 4-E).

#### **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)*

---

<sup>4</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

*Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

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

#### **4.2.5.2.1 Begriffsdefinitionen und Klassifikationen**

Um eine höchstmögliche Vergleichbarkeit in klinischen Studien mit radiologisch messbaren Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) zu gewährleisten, hat Novartis allgemeingültige Bewertungsmaßstäbe und Arbeitsdefinitionen festgelegt [24]. Diese Vorgaben basieren auf den von der *International Working Group* definierten Ansprechkriterien, den überarbeiteten Ansprechkriterien des *International Harmonization Project* und dem überarbeiteten Konsens der *International Conference on Malignant Imaging Working Group* sowie der Lugano-Klassifikation. Ausgewählte Aspekte der festgelegten Vorgaben sind den folgenden Abschnitten zu entnehmen [25-28].

#### **Radiologisches Ansprechen gemäß der Lugano-Kriterien**

Es gibt drei Komponenten des radiologischen Ansprechens, die in klinischen Studien mit radiologisch messbarem NHL erfasst werden sollen:

##### 1. CT-Ansprechen

Das CT-Ansprechen wird auf Grundlage anatomischer Messungen von Index- / Nicht-Index- und Neuläsionen sowie der Milzlänge bewertet. Die möglichen Ergebnisse für das CT-Ansprechen sind gemäß den in Tabelle 4-6 definierten Kriterien

- Komplettremission (*Complete Remission, CR*),
- partielle Remission (*Partial Remission, PR*),
- stabile Erkrankung (*Stable Disease, SD*) oder
- progressive Erkrankung (*Progressive Disease, PD*).

##### 2. PET-Ansprechen

Das PET-Ansprechen wird auf der Grundlage einer Fünf-Punkteskala (5PS, Deauville-Score), Änderungen des *Standardized Uptake Value* (SUV) und Bewertungen des Knochenmarks beurteilt. Die möglichen Ergebnisse für das PET-Ansprechen sind gemäß den in Tabelle 4-6 definierten Kriterien

- metabolische Komplettremission (*Complete Metabolic Remission, CMR*),
- partielle metabolische Remission (*Partial Metabolic Remission, PMR*),
- keine metabolische Remission (*No Metabolic Remission, NMR*) oder
- progressive metabolische Erkrankung (*Progressive Metabolic Disease, PMD*).

### 3. Radiologisches Gesamtansprechen

Das radiologische Gesamtansprechen kombiniert das CT- mit dem PET-Ansprechen. Die Ergebnisse umfassen CR, PR, SD und PD. Für Zeitpunkte, zu denen sowohl CT- als auch PET-Scans verfügbar sind, soll das PET-Ansprechen für die Bewertung herangezogen werden. Das radiologische Gesamtansprechen zu einem Zeitpunkt, zu dem ausschließlich ein CT-Ansprechen vorliegt, kann auch durch das PET-Ansprechen zu einem anderen Zeitpunkt beeinflusst werden.

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

Tabelle 4-6: Radiologisches Ansprechen gemäß der Lugano-Kriterien

	<b>PET-basiertes Ansprechen</b>	<b>CT-basiertes Ansprechen</b>
	<b>Metabolische Komplettremission (CMR)</b>	<b>Komplettremission (CR)</b>
<i>Index-Läsionen</i>	Punktwert von 1, 2 oder 3 auf einer Fünf-Punkteskala (5PS, Tabelle 4-7) mit oder ohne Resttumor	Nodale Läsion: ≤ 15 mm im LDi; Extranodale Läsion: Keine (0 mm × 0 mm)
<i>Non-Index-Läsionen</i>		Keine
<i>Milz</i>		Rückkehr zum normalen Zustand (≤ 13 cm)
<i>Neue Läsionen</i>	Keine	Keine
<i>Knochenmark</i>	Keine FDG-avide Läsionen	Nicht zutreffend
	<b>Partielle metabolische Remission (PMR)</b>	<b>Partielle Remission (PR)</b>
<i>Index-Läsionen</i>	Punktwert von 3, 4 oder 5 mit reduzierter Aufnahme (SUV-Intensität / Ausmaß) im Vergleich zu <i>Baseline</i> . Dies kann eine spezifische Stelle oder den gesamten Körper betreffen. Es ist zu erwarten, dass ein / mehrere Resttumor(e) vorhanden sind.	≥ 50 % Verkleinerung der Summe des Produkts der rechtwinkligen Durchmesser (SPD) aller Index-Läsionen
<i>Non-Index-Läsionen</i>		Kein Anstieg
<i>Milz</i>		> 50 % Verkleinerung des vergrößerten Anteils der Milz
<i>Neue Läsionen</i>	Keine	Keine
<i>Knochenmark</i>	Restaufnahme höher als in gesundem Knochenmark, jedoch geringer als zu <i>Baseline</i> . Persistierende fokale Veränderungen im Knochenmark bei gleichzeitigem Ansprechen in den Lymphknoten.	Nicht zutreffend.
	<b>Keine metabolische Remission (NMR)</b>	<b>Stabile Erkrankung (SD)</b>
<i>Index-Läsionen</i>	Punktwert von 3, 4 oder 5 ohne signifikante Veränderung in der FDG-Aufnahme im Vergleich zu <i>Baseline</i> .	≥ 50 % Verkleinerung des SPD aller Index-Läsionen; PD-Kriterien nicht erfüllt
<i>Non-Index-Läsionen</i>		Keine Progression
<i>Milz</i>		Keine Progression
<i>Neue Läsionen</i>	Keine	Keine
<i>Knochenmark</i>	Keine Veränderung der metabolischen Aktivität	Nicht zutreffend.
	<b>Progressive metabolische Erkrankung (PMD)</b>	<b>Progressive Erkrankung (PD)</b>
<i>Index-Läsionen</i>	Punktwert von 3, 4 oder 5 mit erhöhter Aufnahme im Vergleich zum visuell bestimmten Nadir (SUV-Intensität / Ausmaß). Dies kann eine spezifische Stelle oder den gesamten Körper betreffen. Es ist zu erwarten, dass ein / mehrere Resttumor(e) vorhanden sind.	PPD-Progression: Ein(e) einzelne(r) abnormer Knoten / Läsion mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDi &gt; 15 mm <i>und</i></li> <li>• Vergrößerung um ≥ 50 % vom niedrigsten PPD <i>und</i></li> <li>• Vergrößerung von LDi/SDi ausgehend vom Nadir:</li> </ul>

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

	PET-basiertes Ansprechen	CT-basiertes Ansprechen
	<i>Und / oder</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue FDG-sensitive lymphomtypische Foci</li> <li>• Ggf. Biopsie oder Intervallscan bei unklarer Ätiologie neuer Läsionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>\geq 5</math> mm bei Läsionen <math>\leq 20</math> mm</li> <li>– <math>\geq 10</math> mm bei Läsionen <math>&gt; 20</math> mm</li> </ul>
Non-Index-Läsionen		Eindeutige Progression
Milz		Progression ( $> 50$ % Anstieg des vergrößerten Anteils im Vergleich zu <i>Baseline</i> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue Splenomegalie (<math>&gt; 13</math> cm und Anstieg um <math>&gt; 2</math> cm vom Normzustand zu <i>Baseline</i>)</li> <li>• Erneute Splenomegalie (Normalisierung gefolgt von Anstieg um <math>&gt; 2</math> cm vom Nadir bis hin zu <math>&gt; 13</math> cm).</li> </ul>
Neue Läsionen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erneutes Wachstum zuvor aufgelöster Läsionen</li> <li>• Neuer Knoten <math>&gt; 15</math> mm (unabhängig von der Achse)</li> <li>• Neue extranodale Läsion <math>\leq 10</math> mm (unabhängig von der Achse)</li> <li>• Neue extranodale Läsion <math>\leq 10</math> mm im LDi, die eindeutig auf ein Lymphom zurückzuführen ist.</li> <li>• Messbare Erkrankung beliebigen Ausmaßes, die eindeutig auf ein Lymphom zurückzuführen ist.</li> </ul>
Knochenmark	Neue / erneute FDG-sensitive Foci	Nicht zutreffend.
CR: Komplettremission ( <i>Complete Remission</i> ); CT: Computertomographie; FDG: Fluoresoxyglucose; LDi: längster transverser Durchmesser ( <i>Longest Transverse Diameter</i> ); PD: Progressive Erkrankung ( <i>Progressive Disease</i> ); PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PPD: Produkt der perpendikulären Durchmesser ( <i>Product of Perpendicular Diameters</i> ); PR: partielle Remission ( <i>Partial Remission</i> ), SD: Stabile Erkrankung ( <i>Stable Disease</i> ); SDi: <i>Shortest Axis Perpendicular to LDi</i> ; SPD: <i>Sum of the Product of the Perpendicular Diameters for Multiple Lesions</i> ; SUV: <i>Standardized Uptake Value</i>		

Um die PET-Interpretation zu standardisieren, wurde eine einfache, reproduzierbare Fünf-Punkte-Skala (5PS, Deauville-Score, Tabelle 4-7) für die anfängliche Einstufung und die Bewertung des zwischenzeitlichen und abschließenden Ansprechens auf die Behandlung herangezogen [28].

Tabelle 4-7: Fünf-Punkte-Skala (5PS, Deauville-Score)

Score	Ergebnisse des PET- / CT-Scans
1	Nicht mehr als Basalaufnahme
2	Aufnahme $\leq$ Mediastinum
3	Aufnahme $>$ Mediastinums, aber $\leq$ Leber
4	Moderate Aufnahme $>$ Leber
5	Aufnahme deutlich höher als Leber und / oder neue Läsionen
Quelle: [28]	

### Weitere, im Anwendungsgebiet relevante Begriffsdefinitionen und Klassifikationen

Im Folgenden werden im Anwendungsgebiet relevante Begriffsdefinitionen und Erläuterungen dargestellt.

#### Begriffsdefinitionen

- Als **refraktär** werden Patienten klassifiziert, die eine Krankheitsprogression (PD) oder eine stabile Krankheit (SD) als bestes Ansprechen auf die letzte Linie der vorherigen Therapie hatten oder eine PD innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der letzten Linie der vorherigen Therapie aufwiesen.
- Als **rezidiert** werden Patienten klassifiziert, die eine Komplettremission (CR) oder eine partielle Remission (PR) als bestes Ansprechen auf die letzte vorangegangene Therapielinie aufwiesen und nach mehr als 6 Monaten ein Rezidiv erlitten (und vor Studienbeginn ein Rezidiv / eine Progression erlitten).
- Als **Bulky Disease** werden Ergebnisse bildgebender Untersuchungen bewertet, die eine nodale (ein Lymphknoten oder eine knotige Masse) oder extranodale (Läsion in anderen Organen, einschließlich Milz und Leber) Tumormasse mit einem Durchmesser von  $> 7$  cm oder eine Beteiligung von mindestens 3 Nodalstellen mit einem Durchmesser von jeweils  $> 3$  cm aufweisen (gemäß *Independent Review Committee, IRC*).

#### Ann-Arbor-Klassifikation

Gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation werden vier Krankheitsstadien unterschieden:

- **Stadium I:** Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen, lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
- **Stadium II:** Befall von  $\geq 2$  Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (II/E) und Befall  $\geq 1$  Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
- **Stadium III:** Befall von  $\geq 2$  Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)

- **Stadium IV:** Disseminierter Befall  $\geq 1$  extralymphatischer Organe mit / ohne Befall von Lymphknoten [10].

#### Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)

Eine prognostische Differenzierung des FL kann nach dem FLIPI erfolgen. Dabei werden folgende Parameter berücksichtigt (FLIPI-1-Score):

- $> 4$  befallene Lymphknotenregionen
- LDH-Erhöhung ( $> \text{ULN}^7$ )
- Alter  $> 60$  Jahre
- Ann-Arbor-Stadium III oder IV
- Hämoglobin  $< 12$  g/dl

Die Kategorisierung des FLIPI-Scores erfolgt in Abhängigkeit der zutreffenden Risikofaktoren in ein geringes (0 – 1 Faktoren), mittleres (2 Faktoren) und hohes Risiko ( $\geq 3$  Faktoren) [10].

#### **4.2.5.2.2 Patientencharakteristika**

Bei der pivotalen Studie **ELARA** handelt es sich um eine einarmige, nicht verblindete, multizentrische Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom untersucht (r/r FL, Grad 1 – 3A). Zu *Baseline* (6 – 10 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion) wurden in der Studie verschiedene demographische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten erhoben. Die Darstellung erfolgt auf Grundlage der ITT-Population. Folgende Patientencharakteristika wurden in **ELARA** erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS)
- Krankheitsstadium bei initialer Diagnose
- Krankheitsstadium bei Studienbeginn
- Knochenmarksbeteiligung bei Studienbeginn
- Histologischer Grad bei Studienbeginn
- Beteiligung extralymphatischer Gewebe bei Studienbeginn
- Monate von der initialen Diagnose bis zum Therapiebeginn

---

<sup>7</sup> *Upper Limit of Normal*

- FLIPI-1-Score<sup>8</sup> bei Studienbeginn
- Absolute Lymphozytenanzahl (*Absolute Lymphocyte Count*, ALC) bei Studienbeginn
- Anzahl vorheriger neoplastischer Therapien
- Vorherige antineoplastische Therapien und Refraktärität / Rezidiv
- Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (*Progression of Disease within 24 Months*, POD24) nach Anti-CD20-mAk-Erstlinientherapie
- *Bulky Disease*<sup>8</sup> bei Studienbeginn
- Behandlungsdichte (Zeit von der Erstdiagnose bis zum Eintritt in die Studie (Jahr)/Anzahl der Linien der vorherigen Therapie)

Die für den indirekten Vergleich herangezogene retrospektive Kohortenstudie **ReCORD-FL** umfasst ebenfalls erwachsene Patienten mit refraktärem und / oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (r/r FL, Grad 1 – 3A). Folgende Patientencharakteristika wurden in **ReCORD-FL** erhoben:

- Geschlecht
- Abstammung
- ECOG PS
- Diagnose (Follikuläres Lymphom)
- Krankheitsstadium bei der ersten qualifizierenden Salvage-Therapie für das r/r FL
- Histologischer Grad bei der ersten qualifizierenden Salvage-Therapie für das r/r FL
- Beteiligung extralymphatischer Gewebe bei Studienbeginn
- FLIPI-1-Score<sup>8</sup> bei der ersten qualifizierenden Erhaltungstherapie für das r/r FL
- Laborparameter, die in Verbindung mit dem FLIPI-1-Score<sup>8</sup> bei der ersten qualifizierenden Salvage-Therapie für das r/r FL erhoben wurden

---

<sup>8</sup>Weiterführende Erläuterungen sind Abschnitt 4.2.5.2.1 zu entnehmen.



#### 4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen dargestellt:

##### *Mortalität*

- Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*)

##### *Morbidität*

- Ansprechen<sup>9</sup>
- Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival, PFS*)
- Zeit bis zur Folgebehandlung (*Time to Next Treatment, TTNT*)
- Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS

##### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-Lym

##### *Nebenwirkungen*

- Gesamtraten UE
- SUE
- UE CTCAE-Grad 3 oder 4
- UE, SUE, UE CTCAE-Grad 3 oder 4 jeweils nach SOC und PT differenziert
- UESI

## **MORTALITÄT**

### ***Gesamtüberleben (OS)***

#### *Patientenrelevanz*

Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels

*„der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“* [29].

Folglich handelt es sich bei der Mortalität im Sinne der Verfo um einen patientenrelevanten Endpunkt. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie unbestritten als herausragendes Therapieziel [30]. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist entsprechend patientenrelevant.

---

<sup>9</sup> Dargestellt werden die Komplettremissionsrate (CRR, Hauptanalyse) sowie die Gesamtremissionsrate (ORR, Zusatzanalyse) und die Remissionsdauer (DOR, Zusatzanalyse).

### Operationalisierung

In **ELARA** ist das OS für die dargestellte ITT-Population (entspricht dem *Enrolled Set*, vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4) definiert als die Zeit zwischen Einschluss in die Studie und dem Tod jeglicher Ursache. Patienten, die bis zum jeweiligen Datenschnitt nicht gestorben sind, wurden am Datum des letzten Kontakts zensiert. Die Erhebung des Gesamtüberlebens erfolgt bis zum Studienende alle drei Monate. Alle Patienten, die Tisagenlecleucel erhalten haben, werden nach Abschluss oder vorzeitiger Beendigung der Behandlung im Rahmen einer Langzeitstudie bis zum 5. Jahr alle 6 Monate und anschließend bis zum 15. Jahr alle 12 Monate nachbeobachtet.<sup>10</sup>

In **ReCORD-FL** ist OS definiert als die Zeit zwischen dem Datum der ersten qualifizierenden Salvage-Therapie und dem Tod. Patienten, die nicht verstorben sind oder bei denen der Tod nicht in der Krankenakte vermerkt ist, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Nachuntersuchung in der Krankenakte zensiert.

Im **indirekten Vergleich** ist das OS definiert als die Zeit vom Einschluss in die ELARA-Studie bzw. ab Beginn der auf Basis des *Propensity-Scores* ausgewählten Therapielinie bis zum Tod jeglicher Ursache (vgl. ELARA und ReCORD-FL).

## MORBIDITÄT

### Patientenrelevanz

Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels

*„der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [29].*

Im vorliegenden Dossier werden in der Nutzendimension Morbidität die Endpunkte Ansprechen, progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT) und Gesundheitszustand anhand der VAS der EQ-5D dargestellt. Detaillierte Angaben zur Patientenrelevanz und Operationalisierung der einzelnen Endpunkte können den folgenden Abschnitten entnommen werden.

---

<sup>10</sup>Gemäß den Leitlinien der Gesundheitsbehörden für Genterapeutika ist bei Arzneimitteln, bei denen integrierende Vektoren (z. B. lentivirale Vektoren) zum Einsatz kommen, eine langfristige Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit der behandelten Patienten erforderlich. Auf diese Weise soll neben dem Risiko verzögerter UE auch die Replikationskompetenz von Lentiviren (RCL) und die langfristige Wirksamkeit (inklusive der Vektorpersistenz) der Genterapeutika bewertet werden. Alle Patienten, die mit CAR-T-Zellen im Rahmen einer von Novartis gesponserten oder unterstützten Studie behandelt werden, werden nach Abschluss oder vorzeitigem Abbruch in die Langzeitstudie *CAR-T Long Term Follow Up (LTFU) Study (PAVO)* aufgenommen (NCT02445222).

## Ansprechen

### *Patientenrelevanz*

In einem kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar. So stellt das IQWiG im Vorbericht zur Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-NHL und T-Zell-NHL aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest: „Für Patientinnen und Patienten mit den vorliegenden Erkrankungen ist davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress nach einer allo-SZT [allogene Stammzelltransplantation] 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“ [31].

Der G-BA bestätigte diese Einschätzung in mehreren Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V. Im Nutzenbewertungsverfahren von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkrebses stellt der G-BA bspw. fest, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant [sind]“ [32].

Das folliculäre Lymphom gilt derzeit – im Gegensatz zu anderen Malignomen – als nicht heilbar. Betroffene Patienten zeigen eine hohe klinische Variabilität. Während bei vielen Patienten eine langfristige Krankheitsstabilisierung beobachtet werden kann, treten bei anderen Patienten trotz Therapie innerhalb kurzer Zeit wiederholt Rezidive auf.

Jedes Rezidiv ist für die Patienten mit einer erneuten Therapie verbunden. Ein FL-Patient durchläuft so im Durchschnitt vier Therapielinien. Einzelne Patienten können jedoch auch deutlich mehr Therapielinien durchlaufen. So durchliefen z. B. die Patienten der ELARA-Studie bis zu 13 Therapielinien vor Einschluss in die Studie[33, 34][33, 34][33, 34][33, 34][33, 34][33, 34][33, 34][33, 34][33, 34][33, 34][33, 34][33, 34]. Die andauernden und / oder wiederkehrenden Therapien bedeuten für die Patienten nicht nur eine enorme psychoonkologische Belastung, sondern gehen auch mit z. T. schwerwiegenden behandlungsassoziierten Nebenwirkungen einher. Insbesondere die Nebenwirkungen von Chemotherapien wie Diarrhö, Schwindel und Fatigue werden von den Patienten als eine große Belastung empfunden. Im Krankheitsverlauf kommt es daher immer häufiger zum Abbruch einer begonnenen Therapie aufgrund der auftretenden Nebenwirkungen. Die Therapien können zudem Langzeittoxizitäten hervorrufen, zu denen neben kardialer Dysfunktion auch sekundäre Malignome und Infertilität zählen [35, 36]. Patienten mit primär refraktärem FL haben zudem ein besonders hohes Risiko für histologische Transformationen zu einem aggressiven Lymphom bzw. DLBCL, die mit einer zusätzlichen Verschlechterung ihrer Prognose einhergehen [37].

CAR-T-Zellen stellen als Gentherapeutika einen neuen therapeutischen Ansatz dar, der sich nicht mit klassischen Therapieformen wie bspw. den Immunchemotherapien vergleichen lässt. Vielmehr steht hier die potenziell langanhaltende Wirkung der Therapie im Vordergrund, die nicht mit einem klassisch palliativen Therapieansatz gleichgesetzt werden kann. In solch einem – auf langfristige Wirkung abzielenden – Therapieansatz stellen Rezidive eine infauste

Prognose dar, die bei betroffenen Patienten den vom IQWiG beschriebenen „diagnostischen Schock“ auslösen [31]. Endpunkte, wie das Ansprechen, die Remissionsdauer und das PFS, die unmittelbar in Verbindung zu einem Rezidiv und / oder dem Progress der zugrundeliegenden Erkrankung stehen, sind daher patientenrelevant.

#### *Operationalisierung*

In **ELARA** sind die Endpunkte Komplettremissionsrate (*Complete Remission Rate, CRR*), Gesamtremissionsrate (*Overall Remission Rate, ORR*) und Remissionsdauer (*Duration of Remission, DOR*) für die dargestellte ITT-Population (entspricht dem *Enrolled Set*, vgl. Abschnitt 4.2.5.2.1) wie folgt definiert:

- **Komplettremissionsrate (CRR)**

Die CRR ist definiert als der Anteil der Patienten mit einer CR (Komplettremission) als bestem Gesamtansprechen (BOR) zwischen Einschluss in die Studie bis zum Progress der Krankheit oder bis zum Beginn einer neuen Antilymphom-Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt.

- **Gesamtremissionsrate (ORR)**

Die ORR ist definiert als Anteil der Patienten mit einer CR (Komplettremission) oder PR (partielle Remission) als bestem Gesamtansprechen zwischen Einschluss in die Studie bis zum Progress der Krankheit oder bis zum Datenschnitt, je nachdem, was zuerst eintritt.

- **Remissionsdauer (DOR)**

Die DOR wird nur für Patienten mit CR oder PR als bestem Gesamtansprechen analysiert. Die DOR ist definiert als die Zeit ab dem Datum des ersten dokumentierten Ansprechens auf die Krankheit (CR oder PR) bis zum ersten dokumentierten Krankheitsprogress oder bis zum Tod aufgrund von FL. Wenn ein Patient nicht aufgrund von FL stirbt oder kein Krankheitsprogress auftritt, wird die DOR zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beurteilung zensiert. Zudem kann eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beurteilung aufgrund der folgenden Ereignisse erfolgen:

- Fortlaufend ohne Ereignis
- *Lost to Follow-up*
- Rücknahme der Einverständniserklärung
- Neue Antilymphom-Therapie
- Ereignis dokumentiert nach mindestens zwei fehlenden Tumorbeurteilungen
- Angemessene Beurteilungen nicht mehr verfügbar

Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, wurden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert.

Die Erhebung der CR und OR basiert auf einer kombinierten Bewertung des Ansprechens auf Grundlage von radiologischen und klinischen Befunden. Das radiologische Ansprechen wird dabei zunächst anhand von CT- und PET-Untersuchungen gemäß den Lugano-Kriterien bewert-

tet. Für die Beurteilung des Gesamtansprechens werden zusätzlich Ergebnisse von Knochenmarksbiopsien und andere klinische Informationen berücksichtigt (Abschnitt 4.2.5.2.1). Die Bewertung erfolgt durch ein unabhängiges Reviewkomitee (*Independent Review Committee*, IRC).

Für die Beurteilung musste die erste mittels CT/MRT beobachtete CR durch eine PET-CT- oder FDG-PET-Untersuchung bestätigt werden. Die erste PET-CT-Untersuchung fand innerhalb von 8 Wochen vor der Tisagenlecleucel-Infusion statt. Zu Monat 3 und 6 ( $\pm 14$  Tage) wurde das Ansprechen verpflichtend mittels PET-CT erhoben. Zu Monat 9, 12, 18 und 24 war eine Erhebung mittels CT/MRT vorgesehen. Ab Monat 24 bis Monat 36 erfolgte die Erhebung alle 6 Monate und dann bis zum Studienende (Monat 60) alle 12 Monate. Die Durchführung eines PET-CT war nur zur Bestätigung der erstmaligen CR notwendig.

Eine bildgebende Untersuchung des Ansprechens sollte zudem innerhalb von 6 Monaten nach der Visite zu Monat 24 wiederholt werden und konnte auch jederzeit bei Verdacht auf eine Krankheitsprogression durchgeführt werden. Weiterführende Angaben zur Erhebung des Ansprechens mittels bildgebender Verfahren sind dem Studienprotokoll zu entnehmen.

Die PET-Ergebnisse wurden auf Basis einer standardisierten Fünf-Punkte-Skala (5PS, Deauville-Score) beurteilt (Abschnitt 4.2.5.2.1). Für Patienten, bei denen zu Studienbeginn eine Beteiligung des Knochenmarks festgestellt wurde, sollte zusätzlich eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt werden, um die bildhaft ermittelte CRR zu bestätigen.

Für die Hauptanalyse des Ansprechens wird die CRR einschließlich dem zweiseitigen, exakten 95 %-KI nach Clopper-Pearson bestimmt, für das der Abdeckungsgrad durch den  $\alpha$ -Spending-Ansatz vom Typ O'Brien-Fleming nach Lan-DeMets bestimmt wird, wie er in East 6.3 implementiert ist. Patienten, bei denen keine Angaben zum Ansprechen vorlagen, wurden für die Analyse der CRR als *Non-Responder* eingestuft.

Die ORR wird einschließlich dem zweiseitigen, exakten 95 %-KI nach Clopper-Pearson dargestellt. Die DOR wurde mittels einer Ereigniszeitanalyse nach Kaplan-Meier ausgewertet. Ergänzend wird der Anteil der Patienten mit Ereignis, d. h. mit Krankheitsprogress, Start einer neuen Behandlungslinie oder Tod, dargestellt. Wenn es nicht zu einem Krankheitsprogress oder zum Tod kam, wurden die Patienten zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert. Tod durch andere Gründe außer FL wird als konkurrierendes Risiko betrachtet und Patienten, bei denen ein solches Ereignis auftrat, wurden zur letzten Visite mit einer CR oder PR zensiert.

In **ReCORD-FL** sind die Endpunkte CRR, ORR und DOR wie folgt definiert:

- **Komplettremissionsrate (CRR)**  
Die CRR ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem vom Arzt dokumentierten CR als bestem Gesamtansprechen.
- **Gesamtremissionsrate (ORR)**  
Die ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem vom Arzt dokumentierten CR oder PR als bestem Gesamtansprechen. Die ORR wird unabhängig von der

Therapielinie jeweils ab der ersten FL-Diagnose bewertet.

- **Remissionsdauer (DOR)**

Die DOR wird nur für Patienten analysiert, deren bestes Gesamtansprechen auf die Krankheit CR oder PR war. Die DOR wird unabhängig von der Therapielinie jeweils ab der ersten FL-Diagnose definiert als die Zeit ab dem Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR) bis zum ersten dokumentierten Krankheitsprogress oder dem Beginn einer neuen Behandlungslinie (inkl. HSCT) oder Tod aufgrund von FL. Wenn es nicht zu einem Krankheitsprogress, einer neuen Behandlungslinie oder zum Tod kam, wurden die Patienten zum letzten in der Krankenakte verzeichneten Zeitpunkt zensiert.

In **ReCORD-FL** bewertet ein Arzt (oder das beauftragte Forschungspersonal) für jede Therapielinie ab der ersten FL-Diagnose auf Basis der in der Krankenakte des Patienten verfügbaren Informationen das beste klinische Ansprechen des Patienten wie folgt:

- (1) Komplettremission (CR),
- (2) partielle Remission (PR),
- (3) stabile Erkrankung (SD) *oder*
- (4) progressive Erkrankung (PD).

Der Arzt gibt an, auf welcher Grundlage das beste Ansprechen gemäß der üblichen Praxis zum Zeitpunkt der Beurteilung des Patienten bestimmt wurde (inkl. der Verwendung spezifischer Ansprechkriterien, bildgebender Untersuchungen, körperlicher Untersuchungen oder anderer Methoden).

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, wurden den Ärzten keine vorgegebenen Kriterien für die Beurteilung des Ansprechens auferlegt. In dieser Studie wurde das Ansprechen (CR / PR) daher speziell als der Anteil der Patienten mit einem vom Arzt dokumentierten besten Gesamtansprechen von CR / PR definiert.

Die Auswertungen der CRR und DOR im **indirekten Vergleich** von ELARA und ReCORD-FL basieren auf den Analysen, die im Rahmen der jeweiligen Studie durchgeführt wurden, so dass auf eine gesonderte Darstellung der Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen verzichtet wird.

### **Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival, PFS*)**

#### *Patientenrelevanz*

Wie zuvor erläutert, stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar. Dies wurde sowohl vom IQWiG als auch vom G-BA im Falle von kurativen Therapieansätzen bereits bestätigt (siehe vorheriger Abschnitt zum Ansprechen).

Der Endpunkt PFS umfasst sowohl Progressionsereignisse als auch den Tod. Tod als Ereignis ist unmittelbar patientenrelevant. In einem – auf langfristige Wirkung abzielenden – Therapieansatz wie dem von Tisagenlecleucel, ist ein Progressionsereignis als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Progressionsereignis in diesem Fall kein Surrogat darstellt, sondern unmittelbar mit dem Scheitern der Therapie einhergeht.

Ein Progress erfordert zudem eine weitere Therapie, die für den Patienten nicht nur mit weiteren Nebenwirkungen, sondern auch mit einem erheblichen Verlust der Lebensqualität einhergeht. Die Nebenwirkungen von Chemotherapien wie Diarrhö, Schwindel und Fatigue werden von den Patienten dabei als besonders große Belastung empfunden. Die kumulierte Toxizität der Therapien sind dabei für die Patienten mit der oftmals langen Krankheitsgeschichte besonders problematisch. Mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung kommt es aufgrund der auftretenden Nebenwirkungen immer häufiger zum Abbruch einer begonnenen Therapie. Die Therapien können zudem Langzeittoxizitäten hervorrufen, zu denen neben kardialer Dysfunktion auch sekundäre Malignome und Infertilität zählen [35, 36].

Der Endpunkt PFS ist entsprechend patientenrelevant.

#### *Operationalisierung*

In **ELARA** war PFS für die dargestellte ITT-Population (entspricht dem *Enrolled Set*, vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4) definiert als die Zeit zwischen Einschluss in die Studie bis zum ersten dokumentierten Progress oder dem Tod jeglicher Ursache. Bei Patienten, bei denen kein Ereignis berichtet wurde, wurde das PFS zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beurteilung zensiert. Eine Zensierung kann aufgrund der folgenden Ereignisse erfolgen:

- Fortlaufend ohne Ereignis
- *Lost to Follow-up*
- Zurückgezogene Einwilligung
- Neue Antilymphom-Therapie (inkl. HSCT)
- Ereignis dokumentiert nach mindestens zwei fehlenden Tumorbeurteilungen
- Angemessene Beurteilungen nicht mehr verfügbar

Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, wurden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert.

In **ReCORD-FL** ist das PFS für jede Therapielinie ab der ersten FL-Diagnose definiert als die Zeit vom Beginn der Therapielinie bis zum ersten Auftreten eines klinisch dokumentierten Progresses, dem Beginn einer neuen Therapielinie oder dem Tod jeglicher Ursache. Tritt kein Progressionsereignis ein, werden die Patienten im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zum letzten verfügbaren *Follow-up* in der Krankenakte zensiert.

Für den **indirekten Vergleich** ist PFS definiert als Zeit vom Einschluss in die ELARA-Studie bzw. dem Beginn der auf Basis des *Propensity-Scores* ausgewählten Therapielinie bis zum

ersten dokumentierten Krankheitsprogress, dem Beginn einer neuen Therapielinie oder bis zum Tod jeglicher Ursache.

### **Zeit bis zur Folgebehandlung (*Time to next treatment*, TTNT)**

#### *Patientenrelevanz*

Die Zeit bis zur Folgebehandlung (*Time to Next Treatment*, TTNT) erlaubt die Beurteilung der Persistenz des Effekts einer verabreichten Therapie hinsichtlich ihrer Wirksamkeit. Solange eine Therapie sich als wirksam und verträglich erweist, ist kein Therapiewechsel erforderlich. Dies ist bei CAR-T-Zell-Therapien von besonderem Interesse, da sie aufgrund ihres Wirkprinzips auf eine langfristige Wirkung abzielen.

Aufgrund der einmaligen Gabe von Tisagenlecleucel kann die Therapie faktisch nicht abgebrochen werden, sodass die Notwendigkeit einer neuen, weiteren antineoplastischen Therapie in der Regel mit dem Auftreten eines Rezidivs und / oder dem Krankheitsprogress einhergeht. Neben einem Rezidiv und / oder dem Krankheitsprogress erfordert auch eine Transformation zu einem aggressiveren Lymphom bzw. DLBCL einen Therapiewechsel. Daher ist die Notwendigkeit einer neuen antineoplastischen Behandlung in jedem Fall mit der unzureichenden Wirksamkeit des Therapieansatzes oder mit einem Übergang in eine hochmaligne Tumorerkrankung mit einer ungünstigen Prognose gleichzusetzen.

Die Zeit bis zur Folgebehandlung spielt auch in anderen hämatologischen Indikationen eine wichtige Rolle. So betonen medizinische Experten im Falle des Multiplen Myeloms, dass die Möglichkeit nach einer CAR-T Einmaltherapie in eine langanhaltende therapiefreie Zeit zu dürfen für die Patienten eine enorme Erleichterung darstellt [11]. Eine vergleichbare Situation besteht für die mehrfach vorbehandelten Patienten im folliculären Lymphom. Unter den derzeit bestehenden Dauertherapien mit kurzer Remissionsdauer ist eine langanhaltende therapiefreie Zeit nicht erreichbar.

Analog zu den vorherigen Abschnitten zu den Endpunkten Ansprechen und PFS ist der Endpunkt TTNT patientenrelevant.

#### *Operationalisierung*

In **ELARA** wurde die Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT) für die dargestellte ITT-Population (entspricht dem *Enrolled Set*, vgl. Abschnitt 4.2.5.2.1) definiert als die Zeit zwischen Einschluss in die Studie bis zu dem Beginn einer neuen systemischen Anti-Lymphom-Therapie (medikamentös, Strahlentherapie oder HSCT) oder bis zum Tod.

In **ReCORD-FL** ist für jede Therapielinie ab der ersten FL-Diagnose die Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT) definiert als die Zeit zwischen dem Beginn der Therapielinie und dem Beginn einer neuen antineoplastischen Behandlungslinie (inkl. autologer / allogener SCT). Patienten, die gestorben sind, oder die keine neue Behandlungslinie erhielten, werden zum letzten verfügbaren *Follow-up* in der Krankenakte oder zum Todesdatum zensiert.

Im **indirekten Vergleich** ist die Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT) definiert als Zeit vom Einschluss in die ELARA-Studie bzw. dem Beginn der auf Basis des *Propensity-Scores*



ausgewählten Therapielinie bis zum Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie (einschließlich HSCT) oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, bei denen im Verlauf der Nachbeobachtung keine TTNT-Ereignisse auftraten, wurden zum Datum des letzten Kontakts bzw. dem letzten Eintrag in der Krankenakte zensiert.

### **Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS**

#### *Patientenrelevanz / Validität*

Beim EQ-5D handelt es sich um ein validiertes generisches Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten. Das häufig in onkologischen Indikationen angewendete, patientenberichtete Instrument umfasst einen deskriptiven Teil, der aus den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, gewohnte Aktivitäten, Schmerzen / Beschwerden und Angst / Depression besteht, sowie eine visuelle Analogskala (VAS). Mit Hilfe der VAS können Patienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer 20 cm langen Skala von 0 bis 100 Punkten bewerten, wobei 0 Punkte für den schlechtesten und 100 Punkte für den bestmöglichen Gesundheitszustand stehen [38].

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird die Veränderung des Gesundheitszustands über die VAS des EQ-5D ermittelt.

Die EQ-5D VAS ist ein validiertes und anerkanntes Instrument zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustands (Morbidity), das in früheren Verfahren vom G-BA regelhaft für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurde [39-41].

Der Endpunkt Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS wurde in der retrospektiven Studie **ReCORD-FL** nicht erfasst, so dass er auch im **indirekten Vergleich** nicht berücksichtigt werden konnte.

#### *Operationalisierung*

In **ELARA** wurde der Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS bei Screening (Woche 10 bis Woche 6 vor Tisagenlecleucel-Infusion) und zu Monat 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 sowie bei Studienende (jeweils  $\pm$  14 Tage) erhoben<sup>11</sup>. Im Fall eines Rezidivs oder bei Krankheitsprogression wurde die EQ-5D VAS bei den nächsten beiden folgenden Visiten erhoben.

Für das vorliegende Dossier wurde neben deskriptiven Analysen (Mittelwert, Standardabweichung, Median) auch die Veränderung des Gesundheitszustands gegenüber der *Baseline* mit Hilfe eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM, *Mixed Effect Model for Repeated Measurements*) dargestellt.

---

<sup>11</sup>Um die Auswirkungen von COVID-19 auf die Sicherheit der Patienten zu minimieren und die Integrität der Studie zu gewährleisten, hat Novartis Empfehlungen veröffentlicht, die den Prüfbüros bei der Durchführung der Studie helfen sollten. Für die Datenerhebung der patientenberichteten Instrumente wurde daher auch die Verwendung von Papierfragebögen im Interviewmodus genehmigt. Bei Patienten, die das Prüfbüro nicht besuchen konnten, wurden die Fragebögen vom zuständigen Personal vor Ort telefonisch erhoben. Die ausgefüllten Papierfragebögen wurden zur Dateneingabe an den ePRO-Anbieter geschickt und anschließend in der Datenbank für die Nachverfolgung gekennzeichnet.

Bei der EQ-5D VAS wurde zudem gemäß Studienprotokoll eine Veränderung um mindestens sieben Punkte als klinisch relevanter Unterschied (*Minimal Important Distance*, MID) gewertet. Ergänzend wird im vorliegenden Dossier gemäß Dossiervorlage die Veränderung um mindestens 15 % der Skalenspannweite (entspricht 15 Punkten) als Zusatzanalyse dargestellt. Zusätzlich wurde die Zeit bis zur ersten Verbesserung ausgewertet.

Detaillierte Angaben zu den durchgeführten Analysen sind Abschnitt 4.2.5.2.4 zu entnehmen.

## LEBENSQUALITÄT

### *Patientenrelevanz*

Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „*der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität*“ [29].

Demzufolge ist die Verbesserung der Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der VerfO zu bewerten. Der G-BA, das IQWiG ebenso wie die EMA schätzen eine Verbesserung der Lebensqualität ebenfalls als patientenrelevanten therapeutischen Effekt ein [8, 29, 42]

Die Lebensqualität wurde in der Studie **ELARA** anhand des SF-36v2 und des FACT-Lym erhoben. Detaillierte Angaben zur Patientenrelevanz und Operationalisierung beider Endpunkte können den folgenden Abschnitten entnommen werden.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der retrospektiven Studie **ReCORD-FL** nicht erfasst, so dass sie auch nicht im Rahmen des **indirekten Vergleichs** berücksichtigt werden konnten.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2**

Beim SF-36v2 handelt es sich um ein validiertes und etabliertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [43-46]. Der generische Fragebogen umfasst 36 Items, die den folgenden 8 Skalen zugeordnet sind:

- körperliche Funktionsfähigkeit,
- körperliche Rollenfunktion,
- körperlicher Schmerz,
- allgemeine Gesundheitswahrnehmung,
- Vitalität,
- soziale Funktionsfähigkeit,
- emotionale Rollenfunktion und
- psychisches Wohlbefinden.

Die einzelnen Skalen werden zu einer körperlichen (*Physical Component Summary*, PCS) und einer mentalen (*Mental Component Summary*, MCS) Summenskala zusammengefasst. Dabei werden die Skalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung für die PCS berücksichtigt, während die MCS die Skalen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden umfasst. Die Berechnung der Summenskalen wird im Nutzerhandbuch des SF-36 im Detail beschrieben. Generell beschreibt ein höherer Wert einen besseren physischen bzw. mentalen Zustand. Eine Steigerung der Werte bedeutet demnach eine Verbesserung des Zustands.

Der SF-36v2 ist ein validiertes und anerkanntes Instrument, das in früheren Verfahren vom G-BA regelhaft für die Bewertung des Zusatznutzens im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen wurde [29, 47, 48].

### *Operationalisierung*

In **ELARA** wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2 bei Screening (Woche 10 bis Woche 6 vor Tisagenlecleucel-Infusion) und zu Monat 3, 6, 9, 12, 18, 24 sowie bei Studienende (jeweils  $\pm 14$  Tage) erhoben.<sup>12</sup> Im Fall eines Rezidivs oder bei Krankheitsprogression wurde der SF-36v2 – wie geplant – bei den nächsten beiden folgenden Visiten erhoben.

Für das vorliegende Dossier wurde neben deskriptiven Analysen (Mittelwert, Standardabweichung, Median) auch die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der *Baseline* mit Hilfe eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) dargestellt.

Beim SF-36v2 wurde gemäß Studienprotokoll eine Veränderung der PCS und der MCS um mindestens 3 Punkte als klinisch relevanter Unterschied (MID) gewertet. Ergänzend wird im vorliegenden Dossier gemäß Dossiervorlage die Veränderung um mindestens 15 % der Skalen-spannweite (entspricht 10 Punkten) als Zusatzanalyse dargestellt. Zusätzlich wurde die Zeit bis zur ersten Verbesserung ausgewertet.

Detaillierte Angaben zu den durchgeführten Analysen sind Abschnitt 4.2.5.2.4 zu entnehmen.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-Lym**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie **ELARA** zudem mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens FACT-Lym erhoben. Beim FACT-Lym handelt es sich um ein validiertes Instrument, das oft in klinischen Studien zum NHL eingesetzt wird. Der FACT-

---

<sup>12</sup> Gemäß den Leitlinien der Gesundheitsbehörden für Gentherapeutika ist bei Arzneimitteln, bei denen integrierende Vektoren (z. B. lentivirale Vektoren) zum Einsatz kommen, eine langfristige Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit der behandelten Patienten erforderlich. Auf diese Weise soll neben dem Risiko verzögerter UE auch die Replikationskompetenz von Lentiviren (RCL) und die langfristige Wirksamkeit (inklusive der Vektorpersistenz) der Gentherapeutika bewertet werden. Alle Patienten, die mit CAR-T-Zellen im Rahmen einer von Novartis gesponserten oder unterstützten Studie behandelt werden, werden nach Abschluss oder vorzeitigem Abbruch in die Langzeitstudie *CAR-T Long Term Follow Up (LTFU) Study (PAVO)* aufgenommen (NCT02445222).

Lym setzt sich aus dem generischen Fragebogen FACT-General (FACT-G) und dem lymphom-spezifischen Fragebogen FACT-LymS zusammen. Der FACT-G wurde im Jahr 1993 für Krebspatienten unter Therapie entwickelt [3]. Die lymphomspezifische Skala des FACT-Lym, der FACT-LymS, wurde im Jahr 2013 in Rahmen einer Studie mit 84 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom entwickelt und validiert [12].

Der FACT-Lym setzt sich aus den folgenden Subskalen zusammen:

- Körperliches Wohlbefinden (PWB, *Physical Well-being*): 7 Items
- Soziales / familiäres Wohlbefinden (SWB, *Social / Family Well-Being*): 7 Items
- Emotionales Wohlbefinden (EWB, *Emotional Well-being*): 6 Items
- Funktionelles Wohlbefinden (FWB, *Functional Well-being*): 7 Items
- Lymphom-spezifische Aspekte (FACT-LymS = *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale*): 15 Items<sup>13</sup>

Das Ausmaß der Beeinträchtigung innerhalb der letzten 7 Tage wird dabei von den Patienten auf einer Skala von 0 – 4 bewertet, wobei „0“ für keine Beeinträchtigung und „4“ für eine sehr starke Beeinträchtigung steht. Die Werte der einzelnen Items einer Subskala werden summiert und ergeben so die jeweiligen Subskalenergebnisse. Dabei geht ein höherer Wert mit einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Insgesamt werden 42 Items erhoben (FACT-G: 27 Items; FACT-LymS: 15 Items). Für die Auswertung werden die folgenden Scores berechnet:

- FACT-G (PWB + SWB + EWB + FWB)  
Skalenreichweite: 0 – 108 Punkte
- FACT-Lym *Trial Outcome Index* (FACT-Lym TOI, PWB + FWB + LymS)  
Skalenreichweite: 0 – 116 Punkte
- FACT-LymS (FACT-LymS, Summe aller 15 Items)  
Skalenreichweite: 0 – 116 Punkte
- FACT-Lym-Gesamtscore (FACT-G + LymS)  
Skalenreichweite: 0 – 168 Punkte

Der FACT-Lym ist ein validiertes und anerkanntes Instrument, das in früheren Verfahren vom G-BA regelhaft für die Bewertung des Zusatznutzens im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen wurde [49, 50].

---

<sup>13</sup>Folgende Items werden erhoben: Schmerzen, Schwellungen, Fieber, Nachtschweiß, Jucken, Einschlafschwierigkeiten, Gewichtsverlust, fehlender Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Furcht vor Infektionen und neuen Symptomen, menschliche Isolation aufgrund der Erkrankung, emotionale Instabilität und Schwierigkeiten, die Zukunft zu planen.

### *Operationalisierung*

In **ELARA** wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-Lym bei Screening (Woche 10 bis Woche 6 vor Tisagenlecleucel-Infusion) und zu Monat 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 sowie bei Studienende (jeweils  $\pm$  14 Tage) erhoben. Im Fall eines Rezidivs oder bei Krankheitsprogression wurde der FACT-Lym bei den nächsten beiden folgenden Visiten erhoben.<sup>14</sup>

Für das vorliegende Dossier wurde neben deskriptiven Analysen (Mittelwert, Standardabweichung, Median) auch die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der *Baseline* mit Hilfe eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) dargestellt.

Beim FACT-Lym wurde gemäß Studienprotokoll bei den einzelnen Scores eine Veränderung um mindestens folgende Punktzahl als klinisch relevanter Unterschied (MID) gewertet:

- FACT-G: MID = 3 Punkte (bzw. 16,2 Punkte)
- FACT-LymS: MID = 2,9 Punkte (bzw. 9 Punkte)
- FACT-Lym TOI: MID = 5,5 Punkte (bzw. 17,4 Punkte)
- FACT-Lym-Gesamtscore: MID = 6,5 Punkte (bzw. 25,2 Punkte)

Ergänzend wird im vorliegenden Dossier gemäß Dossiervorlage die Veränderung um mindestens 15 % der Skalenspannweite (Angaben in den Klammern) als Zusatzanalyse dargestellt. Zusätzlich wurde die Zeit bis zur ersten Verbesserung ausgewertet.

Detaillierte Angaben zu den durchgeführten Analysen sind Abschnitt 4.2.5.2.4 zu entnehmen.

## **NEBENWIRKUNGEN**

### **Unerwünschte Ereignisse**

#### *Patientenrelevanz*

Nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „*der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität*“.

Demgemäß stellt der Endpunkt Nebenwirkungen einen patientenrelevanten Endpunkt im Sinne der VerfO dar.

### *Operationalisierung*

In **ELARA** wurden alle unerwünschten Ereignisse (UE) erhoben, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Tisagenlecleucel aufgetreten sind. Es wurden dabei alle UE erfasst, die im Zeitraum nach der schriftlichen Einwilligung zur Teilnahme an der Studie beobachtet wurden, d. h. auch UE, die vor der Tisagenlecleucel-Infusion auftraten. Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Gabe von Tisagenlecleucel und dem Auftreten eines

---

<sup>14</sup>Siehe Fußnote 10.

UE ist nicht zwangsläufig einem kausalen Zusammenhang zwischen UE und Infusion gleichzusetzen.

In der Studie erfolgte die Erhebung der UE in definierten Zeiträumen (vor und während der Lymphozyten-depletierenden Chemotherapie sowie nach der Tisagenlecleucel-Infusion). Detaillierte Angaben zu den einzelnen (sich gegenseitig ausschließenden) Zeiträumen inklusive der einbezogenen Patienten sind Tabelle 4-8 zu entnehmen. Die Hauptanalyse der Nebenwirkungen erfolgt gemäß SAP auf Basis der UE, die nach der Tisagenlecleucel-Infusion erfasst wurden. Die Analyse berücksichtigt die folgenden Zeiträume nach der Infusion:

1. Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion,
2. 8 Wochen bis 1 Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion,
3. > 1 Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion
4. und zu jeglichem Zeitpunkt nach Tisagenlecleucel-Infusion.

Der Nenner für jeden Zeitraum ist die Anzahl der Patienten, die zu Beginn des entsprechenden Zeitraums weiterhin an der Studie teilnahmen.

Tabelle 4-8: Bewertungszeiträume des Endpunkts Nebenwirkungen in ELARA

Definition	Patientengruppe
<b>Zeitraum vor der Lymphozytendepletion</b>	
Vom Tag der schriftlichen Einwilligung zur Teilnahme an der Studie bis - zum Tag vor der ersten Dosis der Lymphozyten-depletierenden Chemotherapie <i>oder</i> - zum Tag vor der Tisagenlecleucel-Infusion. <sup>1</sup>	Alle Patienten, die am Screening teilgenommen haben ( <i>Enrolled</i> )
<b>Zeitraum der Lymphodepletion<sup>2</sup></b>	
Vom ersten Tag der Lymphozyten-depletierenden Chemotherapie bis - zum Tag vor der Tisagenlecleucel-Infusion <i>oder</i> - zum Tag des Absetzens oder 30 Tage nach der letzten Dosis der Lymphozyten-depletierenden Chemotherapie, je nachdem, was früher eintritt. <sup>3</sup>	Alle Patienten, die eine Lymphozyten-depletierende Chemotherapie erhalten haben
<b>Zeitraum nach der Tisagenlecleucel-Infusion</b>	
Beginnend mit dem Tag der ersten Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Ende der Studie. Analysiert werden nach der Tisagenlecleucel-Infusion die folgenden Zeiträume: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion</li> <li>○ Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion</li> <li>○ Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion</li> <li>○ Zu jeglicher Zeit nach Tisagenlecleucel-Infusion</li> </ul>	<i>Safety-Population</i>
<sup>1</sup> Wenn keine Lymphozyten-depletierende Chemotherapie verabreicht wurde.	
<sup>2</sup> Dieser Zeitraum berücksichtigt ausschließlich Patienten, die eine Lymphozyten-depletierende Chemotherapie erhalten haben.	
<sup>3</sup> Bei Patienten, die keine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben.	

Ein Krankheitsprogress (inkl. tödlicher Folgen) sollte, sofern gemäß der Lugano-Leitlinie dokumentiert, nicht als schwerwiegendes UE gemeldet werden. UE, die unabhängig vom

Progress auftreten (z. B. tiefe Venenthrombose zum Zeitpunkt des Progresses oder Hämoptysen bei gleichzeitiger Feststellung des Progresses) wurden gemäß den üblichen Kriterien für solche Ereignisse erfasst, wobei der Zusammenhang mit der Behandlung ordnungsgemäß nachgewiesen werden sollte.

Für das vorliegende Dossier wurden die Gesamtraten der UE um Ereignisse bereinigt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Ergänzend werden die Gesamtraten der UE ohne Bereinigung der Ereignisse, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, in Anhang 4-G dargestellt.

Gemäß den Vorgaben des G-BA werden im vorliegenden Dossier neben jeglichen UE auch schwerwiegende UE (SUE) und schwere UE (UE CTCAE-Grad 3 oder 4) ausgewertet und dargestellt. Therapieabbrüche aufgrund von UE können aufgrund der einmaligen Gabe von Tisagenlecleucel nicht auftreten, Tabellen zu diesem Endpunkt werden daher nicht dargestellt.

SUE waren alle UE, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Führt zum Tod
- Ist lebensbedrohlich
- Erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung<sup>15</sup>
- Führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit
- Führt zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler
- Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet

Die Einteilung der UE nach Schweregrad wurde gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen. Falls für das gewünschte UE keine Schweregradeinteilung gemäß CTCAE existiert, wurde das UE als mild (Grad 1), moderat (Grad 2), schwer (Grad 3) oder lebensbedrohlich (Grad 4) eingestuft. Bei den UE CTCAE-Grad 3 oder 4 wurde jeweils die Zeit bis zum ersten aufgetretenen UE vom Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Grad 5 (Tod) der CTCAE-Klassifizierung wurde nicht berücksichtigt, da diese Information separat über das Gesamtüberleben erfasst wurde.

Neben den Gesamtraten werden die UE und SUE differenziert nach SOC und PT gemäß dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 21.1 ausgewertet.

Alle Analysen der UE für den Zeitraum ab Tisagenlecleucel-Infusion basieren – sofern nicht anders angegeben – auf der *Safety*-Population. Unabhängig von einer möglichen Beziehung zu Tisagenlecleucel wurden UE von spezifischem Interesse (UESI) sowohl auf der Grundlage

---

<sup>15</sup>Hospitalisierungen aus den folgenden Gründe sollten nicht als SUE erhoben werden: routinemäßige Behandlung / Überwachung der untersuchten Indikation, die nicht mit einer Verschlechterung des Zustands einhergeht, gewählte oder im Voraus geplante Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung, die nicht mit der untersuchten Indikation zusammenhängt und sich seit Unterzeichnung der Einwilligungserklärung nicht verschlechtert hat, soziale Gründe und Entlastungspflege, wenn sich der Allgemeinzustand des Patienten nicht verschlechtert hat und eine ambulante Notfallbehandlung eines Ereignisses, das nicht unter eine der oben genannten Definitionen für ein SUE fällt und nicht zu einer Krankenhauseinweisung führt.

wichtiger identifizierter Risiken als auch auf Basis wichtiger potenzieller Risiken gemäß der Definition im EU-Risikomanagementplan v3.0 (vom 20. März 2020) erhoben.

#### Identifizierte Risiken:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)
- Schwerwiegende neurologische unerwünschte Wirkungen
- Hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien
- Infektionen
- Anhaltende Verarmung normaler B-Zellen / Agammaglobulinämie
- Tumor-Lyse-Syndrom

#### Potenzielle Risiken:

- Zerebrales Ödem
- Erzeugung replikationsfähiger Lentiviren
- Sekundäre Malignität (inkl. Oligo- / Monoklonalität an der Insertionsstelle des Vektors)
- Neuauftreten/Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung
- Verschlimmerung einer Graft-versus-Host-Krankheit
- Übertragung von Infektionserregern
- Verschlechterung der Lebensfähigkeit von Zellen aufgrund unsachgemäßer Handhabung des Produkts

Folgende Analysen werden im vorliegenden Dossier zu den UESI dargestellt: UESI (identifiziert / potenziell) Gesamtrate, UESI (identifiziert / potenziell) CTCAE-Grad 3 oder 4 und SUESI (identifiziert / potenziell).

Die Einteilung nach Schweregrad des CRS erfolgte nicht anhand des CTCAE-Systems, sondern anhand der folgenden 4 Grade (modifiziert nach Lee et al. 2014 [51]):

- Grad 1: Leichte Reaktion, die eine unterstützende Therapie erfordert. Behandlung erfolgt symptomatisch mit z. B. Antipyretika oder Antiemetika.
- Grad 2: Moderate / mittelschwere Reaktion, Notwendigkeit einer systemischen Therapie oder parenteralen Ernährung; Zeichen von Organfehlfunktionen bedingt durch das Zytokin-Freisetzungssyndrom, Hospitalisierung aufgrund von Symptomen des Zytokin-Freisetzungssyndroms
- Grad 3: Schwere Reaktion, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff oder Hospitalisierung aufgrund von Symptomen von Organfunktionsstörungen erfordern
- Grad 4: Lebensbedrohliche Komplikationen wie z. B. Hypotonus, der mit hoch dosierten Vasopressoren behandelt werden muss, oder Hypoxie, die Beatmung erfordert

Der Endpunkt Nebenwirkungen wurde in der retrospektiven Studie **ReCORD-FL** nicht erfasst, so dass er auch nicht im Rahmen des **indirekten Vergleichs** berücksichtigt werden konnte.



#### 4.2.5.2.4 Angewendete statistische Methoden

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die pivotale Studie **ELARA**. Detaillierte Angaben zum **indirekten Vergleich**, inklusive der dafür herangezogenen Studie **ReCORD-FL**, sind Abschnitt 4.3.2 zu entnehmen.

#### Auswertungspopulationen

Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die **ITT-Population** umfasst alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden (*Enrolled set*). Als in die Studie eingeschlossen galt ein Patient ab dem Zeitpunkt, an dem er alle Einschluss- und keines der Ausschlusskriterien erfüllte und das Leukaphereseprodukt des Patienten von der Herstellungseinrichtung entgegengenommen und akzeptiert wurde.

Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte, sofern nicht anders angegeben, für den Zeitraum ab Tisagenlecleucel-Infusion auf Basis der **Safety-Population**, die alle Patienten der ITT-Population umfasste, die Tisagenlecleucel erhalten haben.

#### Analyse binärer und kategorialer Endpunkte

Für die Analyse binärer und kategorialer Endpunkte wurden die Anzahl und der Prozentsatz der Ereignisse pro Gruppe zusammengefasst. Für die *Responder*-Analyse wird der Anteil mit dem zugehörigen 95 %-KI dargestellt. Bei der Analyse der patientenberichteten Instrumente wurden Patienten mit einer Verbesserung um den jeweiligen Punktwert als *Responder* klassifiziert. Patienten mit geringerer Veränderung und Patienten, für die zum Auswertungszeitpunkt keine Daten vorlagen, wurden als *Non-Responder* gewertet.

#### Analyse kontinuierlicher Endpunkte

Die Analyse der kontinuierlichen Endpunkte erfolgte mittels deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum). Für die patientenberichteten Endpunkte wird neben der deskriptiven Statistik auch eine Analyse mittels MMRM durchgeführt. In diese Analyse gingen die Visite als fester Effekt sowie der *Baseline*-Wert als Kovariable ein. Die Parameter wurden unter Verwendung einer *Maximum-Likelihood*-Schätzung unter der Annahme von *Missing at random* (MAR) fehlender Daten geschätzt. Um die Homogenität der Daten über den Zeitverlauf zu untersuchen, wurden zudem die LSM gegenüber der *Baseline* für jede Visite ermittelt.

#### Ereigniszeitanalysen

Die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses wurde mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. Neben der Anzahl der Patienten mit Ereignis wird auch die Anzahl der zensierten Patienten berichtet. Es werden separate Angaben (Median und die jeweiligen 95 %-KI) für verschiedene Arten von Ereignissen (z. B. Fortschreiten vs. Tod) und Zensierungen (z. B. fortlaufend ohne Ereignis, *Lost to Follow-up*, zurückgezogene Einwilligung, neue Antilymphom-Therapie, adäquate Bewertung nicht mehr verfügbar usw.) dargestellt.

#### Verwendete Analysesoftware

Sämtliche Analysen wurden mit SAS Version 9.4 oder höher durchgeführt.

### Darstellung ergänzender Analysen in Anhang 4-G

Folgende Daten werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt:

- Subgruppenanalysen aller Endpunkte (ELARA, Datenschnitt vom 03.08.2021)
- Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten Ansprechen und PFS (lokale Bewertung; Kaplan-Meier-Plots, ELARA, Datenschnitt vom 03.08.2021)
- Zusatzanalysen zum Endpunkt Nebenwirkungen (UE inkl. krankheitsbezogener Ereignisse, ELARA, Datenschnitt vom 03.08.2021)
- Sensitivitätsanalysen zum indirekten Vergleich (ELARA vs. RECORD-FL)

Ergänzend werden zudem sämtliche verfügbare Daten des Datenschnitts vom 29.03.2021 der Studie ELARA dargestellt.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>16</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen

<sup>16</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

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 verwendet<sup>17</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>18, 16</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die pivotale Studie **ELARA**. Detaillierte Angaben zum indirekten Vergleich sind Abschnitt 4.2.5.6 zu entnehmen.

---

<sup>17</sup> 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.

<sup>18</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

### Sensitivitätsanalyse: Ansprechen gemäß lokaler Bewertung

Die Robustheit und Konsistenz der Analysen zum Ansprechen gemäß IRC-Bewertung (CRR, ORR und DOR) wurde durch die analoge Auswertung auf Basis einer lokalen Bewertung des Ansprechens überprüft. Die Analyse der Daten erfolgte analog zur Auswertung durch das IRC (Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Analysen basieren auf der ITT-Population. Es werden keine Subgruppenanalysen zur Sensitivitätsanalyse dargestellt.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

### Durchgeführte Subgruppenanalysen

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurden umfassende Subgruppenanalysen durchgeführt. Tabelle 4-9 zeigt eine Übersicht der Subgruppenanalysen, die für die Studie **ELARA** für den Datenschnitt vom 03.08.2021 durchgeführt wurden, inklusive der gewählten Trennpunkte. Die Auswertung der Subgruppenanalysen wurde auf die jeweilige Hauptanalyse der patientenrelevanten Endpunkte beschränkt.

Tabelle 4-9: Liste der dargestellten Subgruppen inklusive zugehöriger Trennpunkte bzw. der kategorialen Operationalisierung

Subgruppe	Trennpunkte (kategoriale Operationalisierung)
Alter	< 65, ≥ 65
Geschlecht	Weiblich, Männlich
Krankheitsschwere gemäß ECOG PS	0, ≥ 1
Region	Europa, Nicht Europa
FLIPI zu Studienbeginn	Niedrig / Mittel, Hoch
Histologischer Grad	1 – 2, 3
Anzahl der vorangegangenen antineoplastischen Therapielinien	≤ 2, 3 – 4, > 4
Vorherige PI3K-Inhibitor-Therapie	Naiv, Vorbehandelt
Vorherige HSCT	Ja, Nein, Rezidiv in ≤ 12 Monate nach HSCT, Rezidiv in > 12 Monate nach HSCT
Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie <sup>2</sup>	Refraktär, Rezidiert
Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper <sup>2</sup>	Ja, Nein
<i>Bulky disease</i> zu <i>Baseline</i> <sup>2</sup>	Ja, Nein
<i>Bridging</i> -Therapie	Ja, Nein
Lactatdehydrogenase (LDH) zu Studienbeginn	≤ ULN, > ULN
R2-Anwendung <sup>3</sup>	Naiv, Vorbehandelt
Studienorte in den USA	Ja, Nein
Metabolisches Tumolvolumen (MTV) zu Studienbeginn	Geringe Tumorlast (Tumolvolumen ≤ 510 cm <sup>3</sup> ), Hohe Tumorlast (Tumolvolumen > 510 cm <sup>3</sup> ).
Doppelt refraktär	Ja, Nein
Abstammung	Asiatisch <sup>1</sup> , Schwarz oder Afroamerikaner, Weiß, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inselgruppen oder Indianer,

Subgruppe	Trennpunkte (kategoriale Operationalisierung)
	Ureinwohner Alaskas
Ethnie	Hispanisch oder Latino, Nicht Hispanisch oder Latino
FL: Follikuläres Lymphom; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; FLIPI: <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i> ; HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; LDH: Lactatdehydrogenase; MTV: Metabolisches Tumolvolumen; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinasen  <sup>1</sup> Chinesisch, indisch, japanisch, koreanisch oder vietnamesisch <sup>2</sup> Gemäß der Definition in Abschnitt 4.2.5.2.1. <sup>3</sup> Lenalidomid + Rituximab (innerhalb desselben Regimes) <sup>4</sup> Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach einer Therapie mit Anti-CD20-Antikörper und alkylierenden Wirkstoffen (unabhängig vom Behandlungsschema) nicht ansprachen oder ein Rezidiv erlitten.	

### Begründung für die Wahl von Trennpunkten bei quantitativen Merkmalen

Die Trennpunkte der Subgruppen waren *a priori* im Studienprotokoll bzw. im statistischen Analyseplan definiert und orientieren sich an den üblichen Einteilungen im Anwendungsgebiet.

### Methodik und Darstellung der Subgruppenanalysen

Aufgrund der Konzeption der pivotalen Studie **ELARA** werden alle statistischen Auswertungen zu den entsprechenden Subgruppen deskriptiv dargestellt. Alle Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind Anhang 4-G zu entnehmen.

Für UE liegen im vorliegenden Dossier ausschließlich Ergebnisse der einarmigen Studie ELARA vor, eine Bewertung der statistischen Signifikanz ist nicht möglich. Infolgedessen wird auf Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT verzichtet.

Darüber hinaus wurden potenzielle Subgruppenmodifikationen anhand der im Folgenden beschriebenen Methodik analysiert:

- Die Analyse einzelner Merkmale wurde nur durchgeführt, sofern mindestens eine der resultierenden Subgruppen (einschließlich der Kategorien „Nicht dokumentiert“ bzw. „Nicht berichtet“)  $\geq 10$  Patienten umfasste.
- Die Analyse binärer Endpunkte wurde nur durchgeführt, sofern mindestens eine der resultierenden Subgruppen  $\geq 10$  Ereignisse enthielt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethode darstellen<sup>19</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>20</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>21</sup> und Rücker (2012)<sup>22</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>23</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>24, 25, 26</sup>

---

<sup>19</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>20</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>21</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>22</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>23</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>24</sup> 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.

<sup>25</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>26</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

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

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet follikuläres Lymphom werden im vorliegenden Dossier neben der pivotalen Studie ELARA die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs dargestellt.

Der genannte indirekte Vergleich ist Teil der Zulassungsdokumente von Tisagenlecleucel und wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden durchgeführt. Er basiert auf den Daten von ELARA und einer von Novartis durchgeführten nicht interventionellen, retrospektiven Kohortenstudie (ReCORD-FL).

Detaillierte Angaben zur Methodik des indirekten Vergleichs sind den folgenden Abschnitten zu entnehmen.

### ***ReCORD-FL***

Bei der Studie ReCORD-FL handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, welche die Wirksamkeit einer patientenindividuellen im Behandlungsalltag verwendeten Therapie bei erwachsenen Patienten mit r/r FL untersuchte. Weiterführende Angaben zum Studiendesign sind Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu entnehmen [52] .



### Studienzeitraum

Das Indexdatum der Studie ReCORD-FL war definiert als das Datum der ersten qualifizierenden Salvage-Therapie<sup>27</sup>. Es gab insgesamt drei Studienperioden bzw. Zeitpunkte, zu denen Studienvariablen erhoben oder abgeleitet wurden (Abbildung 4-1).

#### **1. Prä-Index-Phase** (1. Januar 1998 – 31. Dezember 2018)

Die Erstdiagnose des FL durfte nicht früher als am 1. Januar 1998 erfolgt sein. Der 1. Januar 1998 wurde als Stichtag gewählt, da Rituximab, eine der wichtigsten Therapieoptionen für FL, 1998 von der EMA und 1997 von der FDA für r/r FL zugelassen wurde. Somit wurden Patienten ausgeschlossen, die vor der breiten Verfügbarkeit von Rituximab diagnostiziert und behandelt wurden.

#### **2. Index-Phase** (1. Januar 2000 – 31. Dezember 2018)

Die erste qualifizierende Salvage-Therapie musste zwischen dem 1. Januar 2000 und dem 31. Dezember 2018 stattgefunden haben. Einerseits fanden in diesem Zeitraum Rituximab-haltige Chemotherapien breiten Einsatz, andererseits wurden innovative Therapien wie der PI3K-Inhibitor Idelalisib<sup>28</sup> in der klinischen Praxis etabliert oder wurden im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt. Angesichts der Seltenheit von r/r FL und der umfangreichen Einschlusskriterien war das breite Index-Behandlungsfenster zudem notwendig, um die Zielgröße der Studie zu erreichen.

#### **3. Post-Index-Phase** (1. Januar 2000 – 31. Dezember 2020)

Die Wahl des Zeitfensters, d. h. der spätestmögliche Start der Post-Index-Phase (01. Januar 2019) zusammen mit dem spätesten zulässigen Datum für die Nachbeobachtung (31. Dezember 2020) ermöglicht für jeden Patienten eine minimale Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren. Patienten, die verstarben oder für die keine weiteren medizinischen Aufzeichnungen zur Verfügung standen, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Aufzeichnung zensiert.

---

<sup>27</sup> Patienten in ReCORD-FL können mehrere potenzielle Indexdaten haben, wenn sie zu Beginn mehrerer Therapielinien die Ein- bzw. Ausschlusskriterien von ELARA erfüllen.

<sup>28</sup> Idelalisib wurde 2014 von der EMA und der FDA zugelassen.

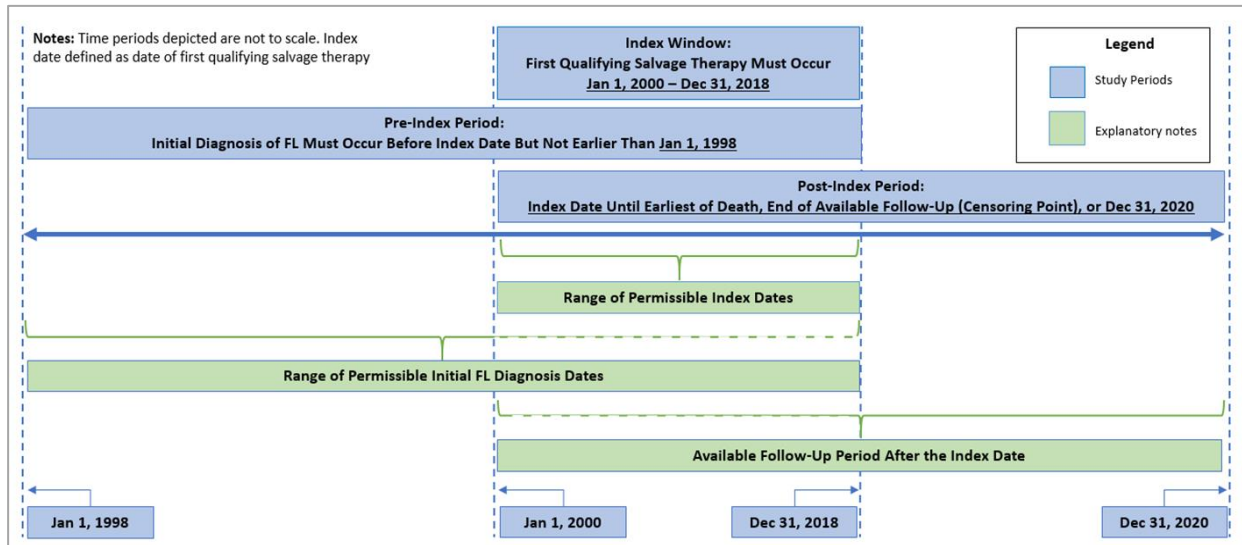


Abbildung 4-1: Studiendesign der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL

### Auswahl geeigneter Patienten

Um in die Studie ReCORD-FL aufgenommen zu werden, musste in den Patientenakten eines der folgenden Kriterien für den r/r FL-Status dokumentiert sein:

- Refraktär gegenüber einer zweiten / späteren Linie einer systemischen Therapie (inkl. eines Anti-CD20-Antikörpers und eines Alkylierungsmittels) oder rezidiert innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer zweiten / späteren Linie einer systemischen Therapie
- Rezidiert während einer Anti-CD20-Antikörper-Erhaltungstherapie (nach mindestens zwei Therapielinien wie oben) oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Erhaltungstherapie
- Rezidiert nach autologer HSCT

Eine frühere Behandlung mit anderen Therapien (z. B. PI3K-Inhibitoren) ist zulässig, sofern sich die Patienten von allen behandlungsbedingten UE erholt haben.

Patienten müssen, nachdem sie zum ersten Mal die oben beschriebenen Kriterien für r/r FL erfüllt haben, mindestens eine zusätzliche systemische Therapie (Salvage-Therapie) begonnen haben. Die erste zusätzliche systemische Therapie definiert die erste qualifizierende Salvage-Therapie des Patienten (Indexdatum der Studie). Die Salvage-Therapie kann die folgenden Behandlungen umfassen:

- Chemotherapie,
- Anti-CD20-Antikörper-Monotherapie,
- PI3K-Inhibitor,
- ASCT,

- allo-HSCT,
- Radioimmuntherapie oder
- andere systemische Therapien (inkl. Prüfmedikamente außer CAR-T-Zell-Therapien).

"Beobachten und Abwarten" ist in dieser Studie keine relevante Therapieoption.

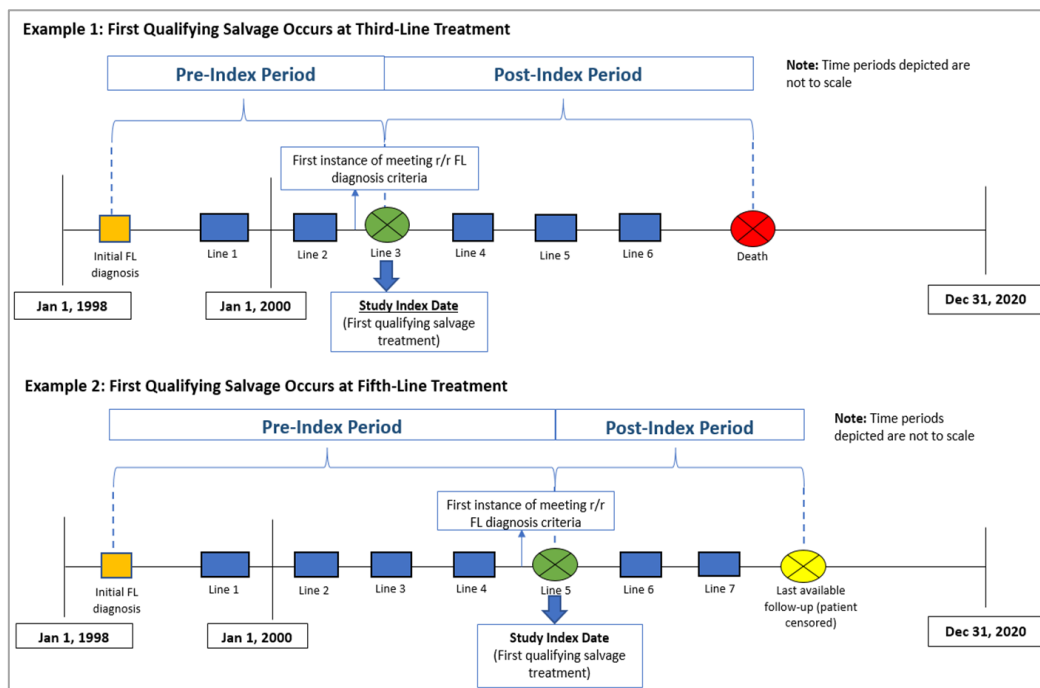


Abbildung 4-2: Methodik der Auswahl geeigneter Patienten in ReCORD-FL.

### Indirekter Vergleich

#### Methodik

Ziel des indirekten Vergleichs von ELARA mit ReCORD-FL ist die Bewertung der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie [53, 54]. Untersuchte Endpunkte waren OS, CRR und ORR sowie PFS und TTNT. Die für den indirekten Vergleich gewählten Parameter sind in Tabelle 4-10 zusammengefasst.

Tabelle 4-10: Übersicht der für den indirekten Vergleich von ELARA und ReCORD-FL gewählten Parameter

Parameter	Angestrebte RCT, die nachgebildet werden soll	Beschreibung der Studie, die unter Verwendung der Studien ELARA und ReCORD-FL emuliert werden kann	
		ELARA	ReCORD-FL
Ziel	Bewertung der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie, gemessen am OS, der CRR und ORR sowie dem PFS und der TTNT.		

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

Parameter	Angestrebte RCT, die nachgebildet werden soll	Beschreibung der Studie, die unter Verwendung der Studien ELARA und ReCORD-FL emuliert werden kann	
		ELARA	ReCORD-FL
Population	Ein- / Ausschlusskriterien der Studie ELARA	Identisch zur Zielstudie	Ein- / Ausschlusskriterien der Studie ELARA, die in einer retrospektiven Bewertung der externen Daten umsetzbar sind
Behandlung	Optionale Brückentherapie und Lymphodepletion gefolgt von einer Tisagenlecleucel-Infusion vs. patientenindividueller Therapie gemäß <i>Standard of Care</i>		
Zuordnung der Behandlung	Block, der entweder dem Tisagenlecleucel-Arm oder dem <i>Standard-of-Care</i> -Arm zugeteilt wurde, stratifiziert nach vorherigen Therapielinien zum Zeitpunkt der Randomisierung	Tisagenlecleucel-Infusion nach optionaler Brückentherapie und Lymphodepletion	Eine der in Frage kommenden Therapielinien pro Patient wird systematisch auf Grundlage des höchsten <i>Propensity Scores</i> für die Teilnahme an ELARA ausgewählt
Endpunkte	OS, CRR, ORR, PFS, TTNT		
Überlegungen zu radiologiebasierten Endpunkten	Ansprechen und Fortschreiten der Krankheit nach den Lugano-Kriterien	Identisch zur Zielstudie	Ansprechen und Verlauf auf der Grundlage der Beurteilung eines Arztes anhand der in der Krankenakte des Patienten verfügbaren Informationen
Beginn der Nachbeobachtung für den Endpunkt	Datum der Einschreibung	Identisch zur Zielstudie	Startdatum der <i>Standard-of-Care</i> -Therapie
Durchgeführter Vergleich	Relativer Nutzen von Tisagenlecleucel vs. <i>Standard-of-Care</i> -Therapie	Relativer Nutzen von Tisagenlecleucel im Vergleich zu einer Behandlung mit der <i>Standard-of-Care</i> -Therapie  Die Gewichtung in der Referenzgruppe wurde mit den Odds des <i>Propensity Scores</i> durchgeführt.	
Kausaler Effekt	Wirkung von Tisagenlecleucel gegenüber der <i>Standard-of-Care</i> -Therapie bei Patienten, die die ELARA Ein- / Ausschlusskriterien erfüllen	Die Wirkung von Tisagenlecleucel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie gemäß <i>Standard-of-Care</i> -Therapie bei Patienten, die an der ELARA-Studie teilgenommen haben.	
CRR: Komplettrmissionsrate; ORR: Gesamtrmissionsrate, OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben, TTNT: Zeit bis zur Folgebehandlung			

Alle statistischen Methoden sowie die Definition des *Propensity-Score*-Modells, wurden von der *CHMP Scientific Advice Working Party* vorab festgelegt, überprüft und genehmigt [54]. Detaillierte Angaben zum methodischen Vorgehen können den folgenden Abschnitten entnommen werden.

### Auswahl einer Therapielinie in ReCORD-FL für den indirekten Vergleich

Ein Patient der Studie ReCORD-FL konnte zu Beginn mehrerer Therapielinien die Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie ELARA erfüllen, so dass mit Hilfe eines definierten Vorgehens eine spezifische Therapielinie (*Line of Therapy*, LoT) ausgewählt werden musste. Die Anzahl der vorherigen Therapielinien zur *Baseline* stellen einen wichtigen prognostischen Faktor dar. Da zudem eine Imbalance im Hinblick auf die Therapielinien zu erwarten wäre, wenn man immer die erste qualifizierende Therapielinie wählen würde, wurde die für den indirekten Vergleich berücksichtigte Therapielinie aus ReCORD-FL nicht auf Basis der Indextherapie der Patienten ausgewählt, sondern es wurde stattdessen bei jedem Patienten für jede in Frage kommende Therapielinie ein *Propensity Score* (PS) ermittelt. Dieser PS war definiert als die Wahrscheinlichkeit, aufgrund der zu Beginn einer Therapielinie beobachteten Variablen in die Studie ELARA aufgenommen zu werden. Auf diese Weise wurde für jeden Patienten systematisch die Therapielinie mit dem höchsten PS ermittelt und entsprechend auch die Therapielinie, bei der die wichtigsten prognostischen Faktoren zur *Baseline* am ehesten mit denen der Patientenpopulation der Studie ELARA übereinstimmen. Im Detail erfolgte die Wahl der Therapielinie wie folgt:

#### Schritt 1: Ableitung des *Propensity Scores*

Die Frage, ob ein Patient aus ReCORD-FL aufgrund seiner beobachteten Variablen zu den verschiedenen Zeitpunkten in ELARA aufgenommen oder nicht aufgenommen worden wäre, korreliert stark mit der Therapielinie. Daher wurde mit Hilfe einer verallgemeinerten Schätzgleichung (*Generalized Estimating Equation*, GEE) die Zielvariable (*Aufnahme in ELARA vs. keine Aufnahme in ELARA*) mittels einer logistischen Regression modelliert, wobei die Korrelation zwischen wiederholten Beobachtungen bei demselben Patienten unter Anwendung eines robusten Sandwich-Schätzers berücksichtigt wurde. Die angepasste logistische Regression wurde verwendet, um für jeden Patienten in ReCORD-FL einen Punktschätzer für den *Propensity Score* für jede der in Frage kommenden Therapielinie zu bestimmen.

Vor der Durchführung der Analyse wurden in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden relevante prognostische und/oder prädiktive Faktoren definiert. Relevante prognostische Faktoren wurden in das *Propensity-Score-Modell* aufgenommen, wenn sie sowohl in der ELARA- als auch in der ReCORD-FL-Studie konsistent berichtet wurden.

Folgende Kovariaten wurden in das *Propensity-Score-Modell* aufgenommen:

- Alter bei Behandlungsbeginn (kontinuierliche Variable)
- Region (Europa vs. Nordamerika)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Vorherige autologe Stammzelltransplantation (SZT; ja vs. nein)
- Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien (> 4 vs. 2 – 4)
- Krankheitsstadium bei initialer FL-Diagnose (Stadium I, II, III oder VI)
- Anzahl der Monate zwischen initialer FL-Diagnose und Behandlungsbeginn (kontinuierliche Variable)
- Anzahl beteiligter Lymphknoten bei Behandlungsbeginn (> 4 vs. ≤ 4)
- Doppelt refraktär (ja vs. nein)

- Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten nach der ersten Therapielinie (POD24; ja vs. nein)

Der *Propensity Score* eines Patienten wird für jede Therapielinie mit den Werten seiner Kovariaten zu Beginn dieser Linie berechnet. Die Bestimmung relevanter Kovariablen erfolgte vor Beginn der Analyse.

### Schritt 2: Auswahl einer zulässigen Therapielinie pro Patient in ReCORD-FL

Im nächsten Schritt wurde je Patient die am besten für den indirekten Vergleich geeignete Therapielinie anhand des *Propensity Scores* selektiert. Aus den verfügbaren Therapielinien wurde hierbei jeweils die Therapielinie mit dem höchsten *Propensity Score* für die weitere Berechnung ausgewählt. Wenn z. B. die Therapielinien 3, 4 und 5 in Frage kommen, aus denen sich die *Propensity Scores* 0,3, 0,6 und 0,2 ergeben, würde für diesen Patienten die 4. Therapielinie ausgewählt.

### **Identifikation potenziell relevanter prognostischer Faktoren**

Zur Bestätigung der Auswahl der potenziell relevanten prognostischen oder prädiktiven Faktoren für Patienten mit r/r FL, bei denen mindestens zwei Therapielinien versagt haben, wurde eine SLR durchgeführt. Die klinische Relevanz und Validität aller im Rahmen dieser Recherche identifizierten prognostischen oder prädiktiven Faktoren wurde anschließend im Rahmen von Expertengesprächen mit klinischen Hämatologen in einem strukturierten Verfahren evaluiert. Weiterführende Angaben sind dem zugehörigen Bericht zu entnehmen [55].

### Methodik

Ziel der Recherche war die Identifikation von Studien, welche Daten zu prognostischen und prädiktiven Faktoren für die Wirksamkeit von Therapien in Patienten mit r/r FL berichten, bei denen mindestens zwei vorherige Therapielinien versagt haben.

Die Suche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Ergänzend wurde zudem eine händische Suche nach potenziell relevanten Konferenzberichten durchgeführt, die in den letzten zwei Jahren vor dem Datum der SLR erschienen waren.

Die Selektion der Treffer erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer auf Basis der in Tabelle 4-11 definierten Selektionskriterien.

Neben RCTs und nicht-randomisierten Studien konnten auch Beobachtungsstudien (prospektive und retrospektive Studien) sowie einarmige Studien eingeschlossen werden.

Tabelle 4-11: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zur Identifikation potenzieller prognostischer und prädiktiver Faktoren

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit r/r FL (bestätigte Diagnose) und vorheriger Behandlung mit mindestens zwei Therapielinien	Alle anderen Patientenpopulationen, inklusive transformierten FL-Patienten
2	Intervention	Keine Einschränkung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht pharmakologische Interventionen</li> <li>• Jede Erst- oder Zweitlinientherapie</li> <li>• Studien, die eine der eingeschlossenen Interventionen mit einer nicht pharmakologischen Intervention vergleichen</li> </ul>
3	Komparator	Keine Einschränkung	Studien, die eine der eingeschlossenen Interventionen mit einer nicht pharmakologischen Intervention vergleichen
4	Endpunkte	Studien, die quantitative Schätzungen zwischen potenziellen prognostischen / prädiktiven Faktoren und mindestens einem der folgenden Endpunkte beinhalten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Komplettremission (CR)</li> <li>- Gesamtremissionsrate (ORR)</li> <li>- Remissionsdauer (DOR)</li> <li>- Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT)</li> <li>- Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>- Gesamtüberleben (OS)</li> </ul>	Keine Einschränkung
5	Studientypen	Die folgenden Studiendesigns wurden berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT: Parallelgruppe (dreifach-/doppelblind)</li> <li>• RCT: <i>Cross-Over</i> (dreifach-/doppelblind)</li> <li>• RCT: <i>Post-hoc</i>- und <i>Open-Label</i>-Erweiterung</li> <li>• Nicht randomisierte kontrollierte Studien</li> <li>• Beobachtungsstudien (prospektive und retrospektive Studien)</li> <li>• Einarmige Studien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biomarker-Studien</li> <li>• Wirtschaftliche Bewertungen</li> <li>• Pharmakokinetische oder pharmakodynamische Studien</li> <li>• <i>Case studies</i></li> <li>• <i>In-vitro</i>-Studien</li> <li>• <i>Letter, Editorial, Note</i>, Kommentar</li> <li>• Review, systematische Übersichten, Meta-Analysen (wurden auf relevante Einzelstudien geprüft)</li> <li>• Studien, die über genetische Biomarker als prognostische Faktoren berichten</li> <li>• Studien mit einer Stichprobengröße <math>&lt; 5</math> Patienten von Interesse</li> </ul>
6	Sprache	Englisch	nicht Englisch
7	Publikationszeitraum	Publikationen, die ab 1998 veröffentlicht wurden.	Publikationen, die vor 1998 veröffentlicht wurden.
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium			

## Ergebnisse

Im Rahmen der Recherche wurden 23 relevante Publikationen zu 16 Studien (5 klinische Studien, 11 Beobachtungsstudien) identifiziert. Von den 11 Beobachtungsstudien wurden in 5 Studien Patienten nach Beginn einer HSCT und in 6 Studien Patienten ab dem Zeitpunkt des ersten Rückfalls nach der HSCT beobachtet. Insgesamt wurden in den klinischen Studien häufiger Ergebnisse zum Ansprechen der Patienten berichtet, während Ergebnisse zum Überleben häufiger in den Beobachtungsstudien erfasst wurden.

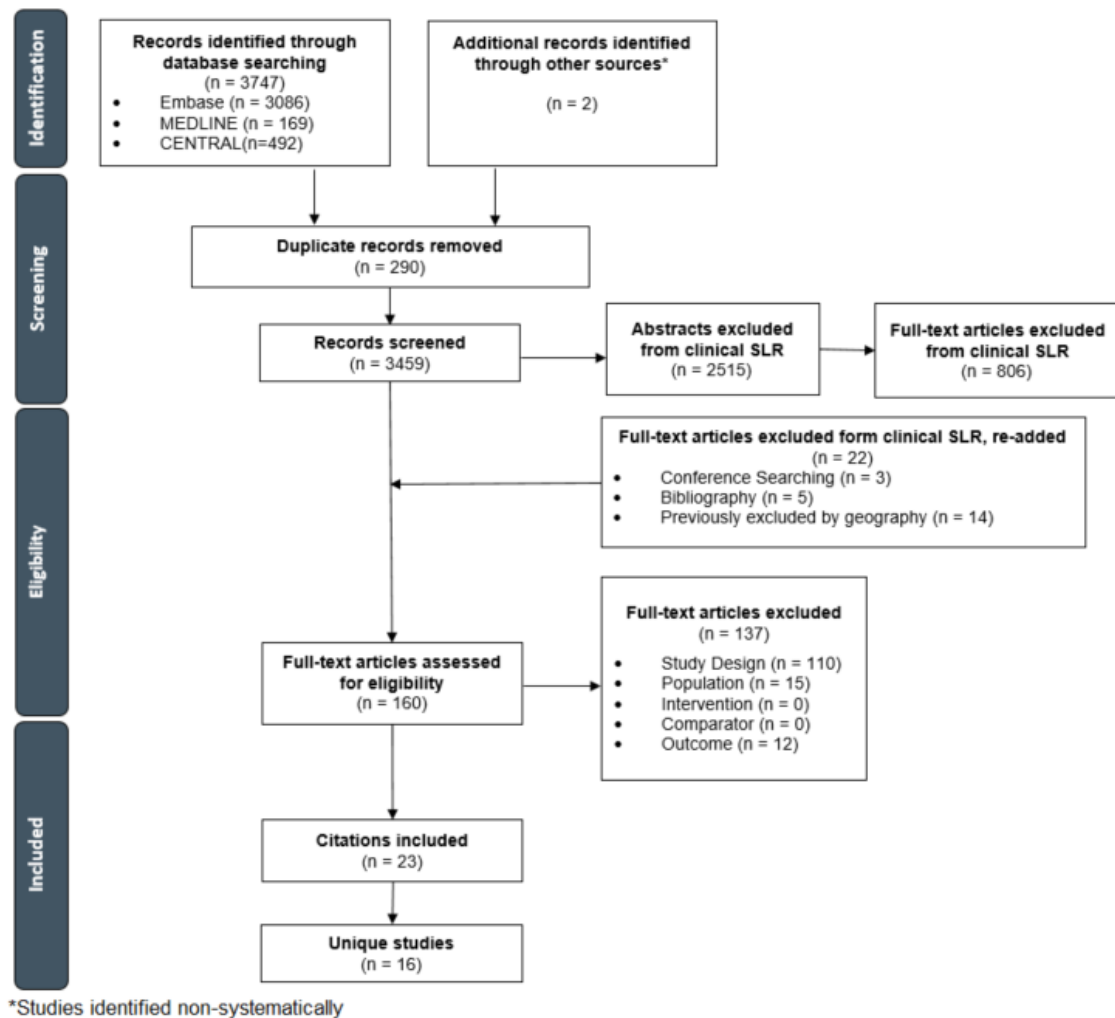


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche zu Identifizierung relevanter prädiktiver oder prognostischer Faktor für Patienten mit r/r FL, bei denen mindestens zwei Therapielinien versagt haben.

Die folgenden Faktoren wurden in mindestens einer Studie als statistisch signifikanter prädiktiver oder prognostischer Faktor identifiziert:



- FLIPI-Score
- Alter<sup>29</sup>
- Hämoglobinspiegel<sup>29</sup>
- Lymphknotenregionen<sup>29</sup>
- Ann-Arbor-Stadium<sup>29</sup>
- LDH-Spiegel<sup>29</sup>
- Knochenmarksbeteiligung
- Läsionsgröße
- Serum-B2-Mikroglobulinspiegel
- *Performance Status*
- FL-Grad
- Anzahl Vortherapien
- Refraktärität auf letzte Behandlung<sup>30</sup>
- Chemoresistenzstatus<sup>31</sup>

Nachdem die Ergebnisse der SLR geprüft wurden, klassifizierte das Expertenteam klinischer Hämatologen verschiedene Faktoren als klinisch sehr relevant bzw. relevant (basierend auf der Mehrheit der Experten, d. h. mindestens zwei der drei Experten, Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12: Klassifikation der Relevanz der durch die SLR identifizierten prädiktiven und prognostischen Faktoren durch drei medizinische Experten (sehr relevante und relevante Faktoren)

<b>Sehr relevant</b>	<b>Relevant</b>
FLIPI-Score <sup>1</sup>	Alter <sup>1</sup>
Chemoresistenzstatus <sup>5</sup>	LDH-Spiegel <sup>1</sup>
Refraktärität auf die letzte Behandlung <sup>3</sup>	Serum-B2-Mikroglobulinspiegel
Vorliegen von B-Symptomen <sup>2</sup>	Anzahl Vortherapien
Histologische Transformation <sup>2,4</sup>	Performance Status
	PET-Scan positiv nach Ende der Induktionstherapie <sup>4</sup>
	POD24 <sup>4</sup>
<p><sup>1</sup>Während der FLIPI-Gesamtscore als "sehr relevant" eingestuft wurde, wurden mehrere der einzelnen Komponenten des FLIPI von den klinischen Experten angesichts der Redundanz mit dem Gesamtscore auf "nicht wichtig" herabgestuft (Ann-Arbor-Stadium, Hämoglobinwert, Beteiligung von Lymphknotenregionen), während andere weiterhin "wichtig" blieben (Alter, LDH-Spiegel).</p> <p><sup>2</sup>Die Faktoren „histologische Transformation“ und „B-Symptome“ (welche in starkem Zusammenhang mit der histologischen Transformation gesehen werden) haben für die Zielpopulation keine Bedeutung, da die Analyse (Vergleich ELARA vs. ReCORD-FL) Patienten mit histologischer Transformation ausschließt. Die</p>	

<sup>29</sup> Bestandteil des FLIPI-Scores

<sup>30</sup> Refraktärität kann als refraktär, doppelt refraktär, refraktär bis zur letzten Behandlung oder als Maß für die Zeit zwischen der Auto-HSCT und dem Rückfall (> 2 Jahre vs. ≤ 2 Jahre) definiert werden.

<sup>31</sup> Definition des Chemoresistenzstatus variiert. In der Literatur wurde Chemoresistenz am häufigsten als Resistenz gegen eine vorherige allgemeine Chemotherapie [56-58] oder speziell gegen Fludarabin [57] definiert.

Sehr relevant	Relevant
<p>Einstufung der Faktoren als "sehr wichtig" durch die klinischen Experten spiegelt jedoch wider, dass diese Faktoren eine erhebliche Bedeutung für die Prognose haben. Zudem wird dadurch die Notwendigkeit unterstrichen, diese Patienten aus allen Vergleichspopulationen auszuschließen, um faire Vergleiche zu ermöglichen.</p> <p><sup>3</sup>Refraktärität kann als refraktär, doppelt refraktär, refraktär bis zur letzten Behandlung oder als Maß für die Zeit zwischen der Auto-HSCT und dem Rückfall (&gt; 2 Jahre vs. ≤ 2 Jahre) definiert werden.</p> <p><sup>4</sup>Diese Faktoren wurden nicht in der SLR identifiziert, sondern von den Experten genannt.</p> <p><sup>5</sup>Definition des Chemoresistenzstatus variiert. In der Literatur wurde Chemoresistenz am häufigsten als Resistenz gegen eine vorherige allgemeine Chemotherapie [56-58] oder speziell gegen Fludarabin [57] definiert.</p>	

### Fazit zur Identifikation und Berücksichtigung von Störfaktoren

Die Auswahl der Kovariaten in das *Propensity-Score*-Modell erfolgte in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit der Daten in den jeweiligen Studien ELARA und ReCORD FL.

Die in der systematischen Recherche identifizierten relevanten bzw. sehr relevanten Faktoren *Alter, Anzahl Vortherapien, Refraktärität* und *POD24-Status* sind im vorliegenden *Propensity-Score*-Modell berücksichtigt. Der Chemoresistenzstatus bzw. der Faktor Refraktärität wurde über die Variable *doppelt refraktär (ja vs. nein)* im Modell berücksichtigt. Ein sehr relevanter prognostischer Faktor ist der FLIPI-Score sowie seine Bestandteile, wobei die Beurteilung der Relevanz der Einzelkomponenten durch die Experten nicht einheitlich ausfiel. Während der FLIPI-Score aufgrund von 34,2% fehlenden Werten in der ReCORD-FL Population zur Indexlinie nicht in das *Propensity-Score*-Modell aufgenommen wurde, wurden drei der fünf Komponenten als Kovariaten verwendet (*Alter bei Behandlungsbeginn, Krankheitsstadium bei initialer FL-Diagnose* und *Anteil beteiligter Lymphknotenregionen*).

Ein *ECOG-Performance Status* von 0 oder 1 wurde als Einschlusskriterium sowohl für die ELARA- als auch für die ReCORD-FL-Studie vorausgesetzt und war zur Indexlinie für alle Patienten der ReCORD-Studie verfügbar. Aufgrund fehlender Werte zur ausgewählten Therapielinie für den indirekten Vergleich in der ReCORD-FL-Population wurde der *ECOG Performance Status* nicht in das *Propensity-Score*-Modell aufgenommen.

Zusammenfassend wurden relevante und sehr relevante prognostische Faktoren in dem *Propensity-Score*-Modell berücksichtigt, so dass potenzielle Unterschiede in den identifizierten prognostisch relevanten Baseline-Variablen, die mit Studienoutcomes assoziiert sein können, ausreichend adjustiert werden konnten.

### **Statistische Methoden**

Zur Schätzung des kausalen Behandlungseffekts wurden die Ergebnisse zwischen den Gruppen unter Verwendung einer *Weighting-by-odds*-Methode verglichen. Diese Methode ermöglicht die Verwendung von Daten aller Patienten (mit mindestens einer in Frage kommenden Therapielinie) aus ELARA und ReCORD-FL. Dabei bleibt die Zusammensetzung der Patientenpopulation in ELARA unverändert (wobei jedem Patienten eine Gewichtung von 1 zugewiesen wird), während die Patienten in ReCORD-FL nach ihrer Wahrscheinlichkeit, in

ELARA eingeschlossen zu werden, gewichtet werden ( $\widehat{PS}/(1 - \widehat{PS})$ ). Ziel ist es dabei, die Charakteristika der Studienpopulation von ELARA bestmöglich zu berücksichtigen.

Um die Ausgewogenheit der Kovariaten zu bewerten, wurden die Verteilungen der Ausgangsvariablen von ELARA und ReCORD-FL vor und nach Gewichtung zusammengefasst und als standardisierte Mittelwertsunterschiede (SMD) verglichen. Eine absolute SMD von  $< 0,25$  wurde als ausgewogen bewertet.

Für den indirekten Vergleich wurde ein nicht parametrisches Bootstrap-Verfahren zur Schätzung des Standardfehlers der jeweiligen Endpunkte verwendet. Mindestens 1.000 Bootstrap-Stichproben wurden nach dem Zufallsprinzip (mit Zurücklegen) aus dem Datensatz gezogen, der nach Auswahl der zulässigen Therapielinien erhalten wurde [59].

In jeder Bootstrap-Stichprobe wird mittels der *Weighting-by-odds*-Methode eine gewichtete Kohorte generiert und der Behandlungseffekt wird unter Verwendung einer geeigneten Methode für jeden Endpunkt geschätzt. Das Bootstrap-95 %-KI entspricht  $\hat{\beta} \pm 1,96 SE(\hat{\beta})$ , wobei  $\hat{\beta}$  der geschätzte Behandlungseffekt aus der ursprünglichen gewichteten Stichprobe und  $SE(\hat{\beta})$  die Bootstrap-Schätzung des Standardfehlers ist [60].

#### Auswertungspopulationen

In **ReCORD-FL** wurden 187 Patienten eingeschlossen. Für diese Patienten-Population (ITT-Population) wurden die Ergebnisse im Rahmen der Studie berichtet. Für den indirekten Vergleich wurden 143 dieser Patienten (vor Gewichtung) bzw. 99 Patienten (nach Gewichtung) berücksichtigt (Abbildung 4-4).

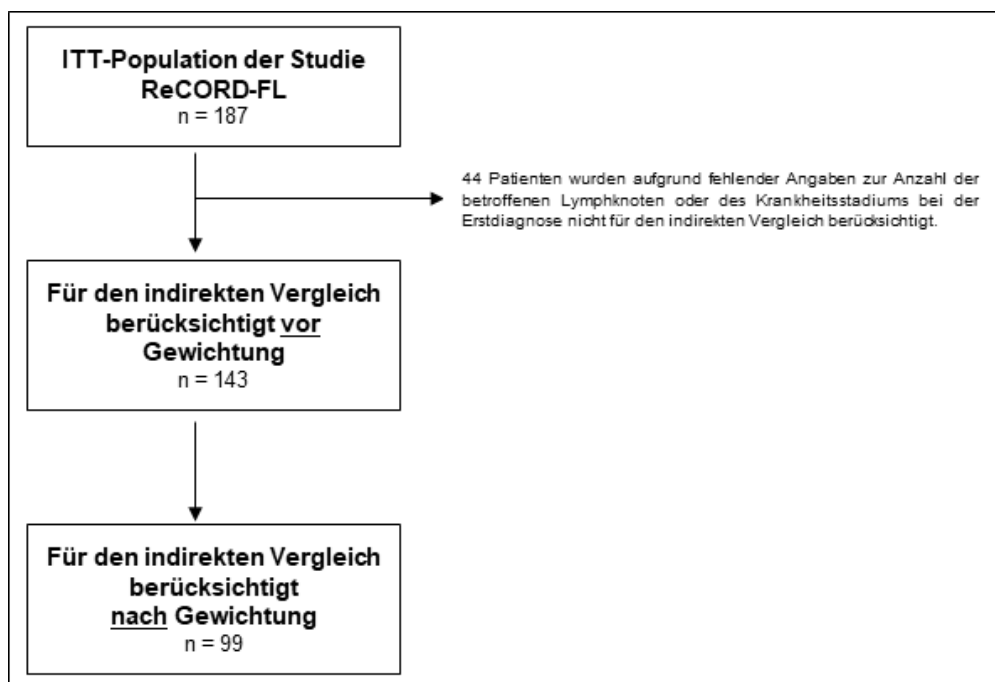


Abbildung 4-4: Berücksichtigte Patientenpopulation der Studie ReCORD-FL im Rahmen des indirekten Vergleichs mit ELARA

Die Darstellung von **ELARA** im Rahmen des indirekten Vergleichs basiert auf der **ITC-Population**. Diese Population umfasst die ITT-Population der Studie ELARA unter Ausschluss eines Patienten. Der Patient wurde aufgrund fehlender Angaben zum Krankheitsstadium bei der initialen Diagnose aus dem Analyseset für den indirekten Vergleich ausgeschlossen.

### Ereigniszeitanalysen

Alle Ereigniszeitanalysen (OS, PFS, TTNT) werden für den indirekten Vergleich jeweils ab dem Beginn der Aufnahme in die ELARA-Studie bzw. ab Beginn der auf Basis des *Propensity-Scores* ausgewählten Therapielinie in ReCORD-FL durchgeführt. Die Analysen werden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode sowie einer Cox-Regression durchgeführt, wobei ein Gewichtungsfaktor, d. h. die Wahrscheinlichkeit, zur Studienkohorte von ELARA zu gehören ( $\widehat{PS}/(1 - \widehat{PS})$ ), auf der Grundlage des *Propensity Scores* für jeden Patienten berechnet wird. Die Verteilung der einzelnen Endpunkte für die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wird mit Hilfe eines gewichteten Kaplan-Meier-Schätzers geschätzt. Patienten mit Daten nach 24 Monaten wurden zu Monat 24 zensiert, was der minimalen Nachbeobachtungszeit der Studie ReCORD-FL entspricht. Die gewichtete Cox-Proportional-Hazard-Regression wird zur Schätzung der Hazard Ratio verwendet. Das mediane Überleben, der Anteil der Patienten, bei denen zu bestimmten Zeitpunkten (3, 6, 12 Monate) kein Ereignis auftritt, sowie die entsprechenden Hazard Ratios werden auf der Grundlage aller Patienten berechnet. Als KI wird das Bootstrap 95%-KI dargestellt.

### Komplettremission und Gesamtremissionsrate

Ausgewertet wird der gewichtete Anteil der Patienten, die eine Komplettremission und ein Ansprechen (partielle Remission oder Komplettremission) vor dem Krankheitsprogress oder dem Beginn einer neuen Antilymphom-Therapie erreicht haben, je nachdem, was zuerst eintritt. Die 95 %-KI werden mit Hilfe des oben beschriebenen *Bootstrappings* berechnet. Patienten mit unbekanntem klinischem Ansprechen werden als *Non-Responder* gewertet.

### **Sensitivitätsanalysen**

Die folgenden Zusatzanalysen wurden durchgeführt, um den klinischen Nutzen von Tisagenlecleucel im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie zu prüfen:

- Für alle Endpunkte wurde zusätzlich eine Subpopulation analysiert, die alle Patienten mit mindestens einer in Frage kommenden Therapielinie, die im Jahr 2014 oder später begonnen wurde, umfasste. Das Jahr 2014 wurde gewählt, da in diesem Jahr sowohl die Lugano-Kriterien eingeführt wurden als auch Idelalisib durch die EMA zugelassen wurde.
- Für alle Endpunkte wurde auch eine konservative *Worst-Case-Analyse* durchgeführt, um fehlende Werte bei den Ausgangsvariablen zu berücksichtigen. In dieser *Worst-Case-Analyse* wurden fehlende Ausgangsvariablen für Patienten der Studie ReCORD-FL jeweils mit dem ungünstigsten prognostischen Wert und fehlende Ausgangsvariablen für Patienten in ELARA jeweils mit dem besten prognostischen Wert imputiert.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<b>Einarmige Studien<sup>1</sup></b>					
ELARA (CCTL019E2202)	ja	ja	laufend	11/2018 – 11/2025 <sup>2</sup>	Tisagenlecleucel (einarmige Studie)
<b>Randomisierte kontrollierte Studien<sup>1</sup></b>					
keine					
<sup>1</sup> Zur Vereinfachung des Suchprozesses wurden bereits in diesem Schritt sämtliche Studien mit Tisagenlecleucel recherchiert. Die Ergebnisse der einarmigen Studien sind davon unabhängig in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. <sup>2</sup> voraussichtliches Studienende					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 10.05.2022

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ELARA	Einarmige Studie, keine RCT

#### **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.*



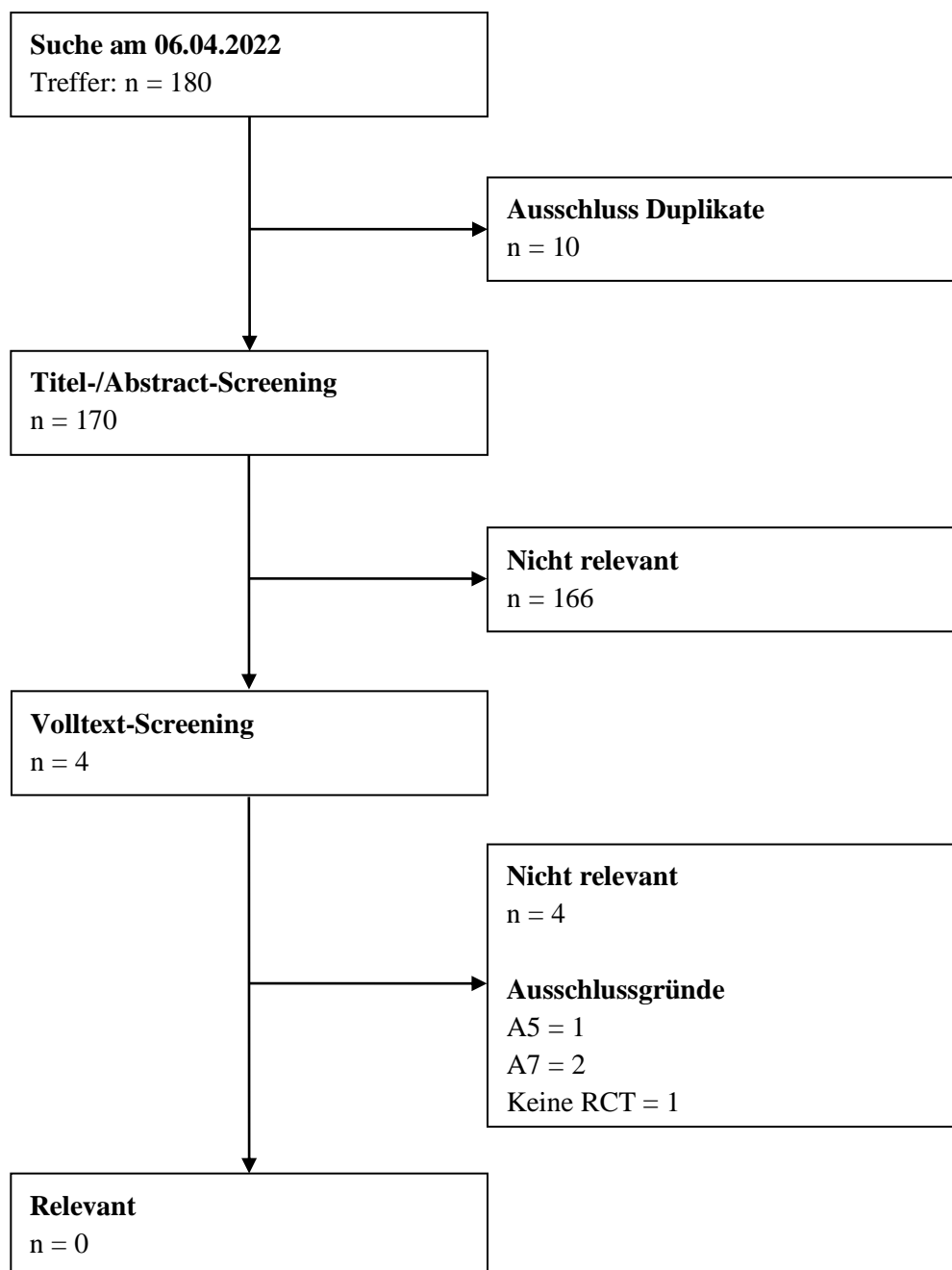


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel<sup>32</sup>

<sup>32</sup> Im Rahmen des Volltext-Screenings wurde auch die pivotale Studie ELARA identifiziert, die an dieser Stelle aus formalen Gründen (keine RCT) ausgeschlossen wurde. Die Studie wird jedoch im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers als einarmige Studie berücksichtigt und dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3).

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>Einarmige Studien<sup>1</sup></b>				
ELARA (CCTL019E 2202)	ClinicalTrials.gov (NCT03568461) [61] EU-CTR (2017-004385-94) [62] ICTRP (NCT03568461) [63]	ja	ja	laufend
<b>Randomisierte kontrollierte Studien<sup>1</sup></b>				
keine				
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p><sup>1</sup>Zur Vereinfachung des Suchprozesses wurden bereits in diesem Schritt sämtliche Studien mit Tisagenlecleucel recherchiert. Die Ergebnisse der einarmigen Studien sind davon unabhängig in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 06.04.2022

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<b>Einarmige Studien</b>				
keine				
<b>Randomisierte kontrollierte Studien</b>				
keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 06.04.2022

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Einarmige Studien<sup>1</sup></b>						
ELARA	ja	ja	nein	ja [64]	Ja [61-63]	ja [33]
<b>Randomisierte kontrollierte Studien<sup>1</sup></b>						
Keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p><sup>1</sup>Zur Vereinfachung des Suchprozesses wurden bereits in diesem Schritt sämtliche Studien mit Tisagenlecleucel recherchiert. Die Ergebnisse der einarmigen Studien sind davon unabhängig in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-19: 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>
Keine			

Tabelle 4-20: 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, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Keine				

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

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

Nicht zutreffend. Für die Intervention Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet FL wurde im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der Suche nach Studien in Studienregistern keine RCT identifiziert.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.*

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Für die Intervention Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet FL wurde im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der Suche nach Studien in Studienregistern keine RCT identifiziert.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt



werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.4). 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 4-23: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
Keine	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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
Keine						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Für die Intervention Tisagenlecleucel wurden im Anwendungsgebiet FL durch die Informationsbeschaffung keine RCT identifiziert.

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 &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend. Für die Intervention Tisagenlecleucel wurden im Anwendungsgebiet FL durch die Informationsbeschaffung keine RCT identifiziert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

*zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend. Für die Intervention Tisagenlecleucel wurden im Anwendungsgebiet FL durch die Informationsbeschaffung keine RCT identifiziert.

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

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>33</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4 -4-26 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Keine						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend. Für die Intervention Tisagenlecleucel wurden im Anwendungsgebiet FL durch die Informationsbeschaffung keine RCT identifiziert.

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-4-27 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-4-27: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Keine						
k.A.: keine Angabe.						

Nicht zutreffend. Für die Intervention Tisagenlecleucel wurden im Anwendungsgebiet FL durch die Informationsbeschaffung keine RCT identifiziert.

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

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

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

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

Nicht zutreffend. Für die Intervention Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet FL wurde im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der Suche nach Studien in Studienregistern keine RCT identifiziert.

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

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

Nicht zutreffend. Für die Intervention Tisagenlecleucel wurden im Anwendungsgebiet FL durch die Informationsbeschaffung keine RCT identifiziert.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Für die Intervention Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet FL wurde im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der Suche nach Studien in Studienregistern keine RCT identifiziert. Daher kann auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien kein indirekter Vergleich mit Brückenkomparator durchgeführt werden.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Für die Intervention Tisagenlecleucel wurden im Anwendungsgebiet FL durch die Informationsbeschaffung keine RCT identifiziert. Daher kann auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

#### 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 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Keine					

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-29: 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>
Keine					

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 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Keine	



*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.*

Tabelle 4-31: 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
Keine						

*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 4-32: 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)
Keine	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

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

Für die Intervention Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet FL wurde im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der Suche nach Studien in Studienregistern für weitere Untersuchungen keine nicht randomisierte Studie identifiziert (Abschnitt 4.2.3.5).

**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 0. 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 0.*

Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Keine					

##### 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 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Keine	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

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

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA-Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

#### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<b>Tisagenlecleucel</b>					
ELARA (CCTL019E2202)	ja	ja	laufend	11/2018 – 11/2025 <sup>1</sup>	Tisagenlecleucel (einarmige Studie)
<b>Patientenindividuelle Therapie</b>					
ReCORD-FL (CCTL019E2001)	nein <sup>2</sup>	ja	abgeschlossen	07/2018 – 08/2021	Patientenindividuelle Therapie (nicht interventionelle Studie)
<sup>1</sup> Voraussichtliches Studienende <sup>2</sup> Die Studie ReCORD-FL wird nicht als zulassungsbegründende Studie von der EMA angesehen, der indirekte Vergleich mit der Studie ELARA war jedoch Teil des Zulassungsantrags an die EMA.					

Stand der Information: 10.05.2022

Tabelle 4-38: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	

#### 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.

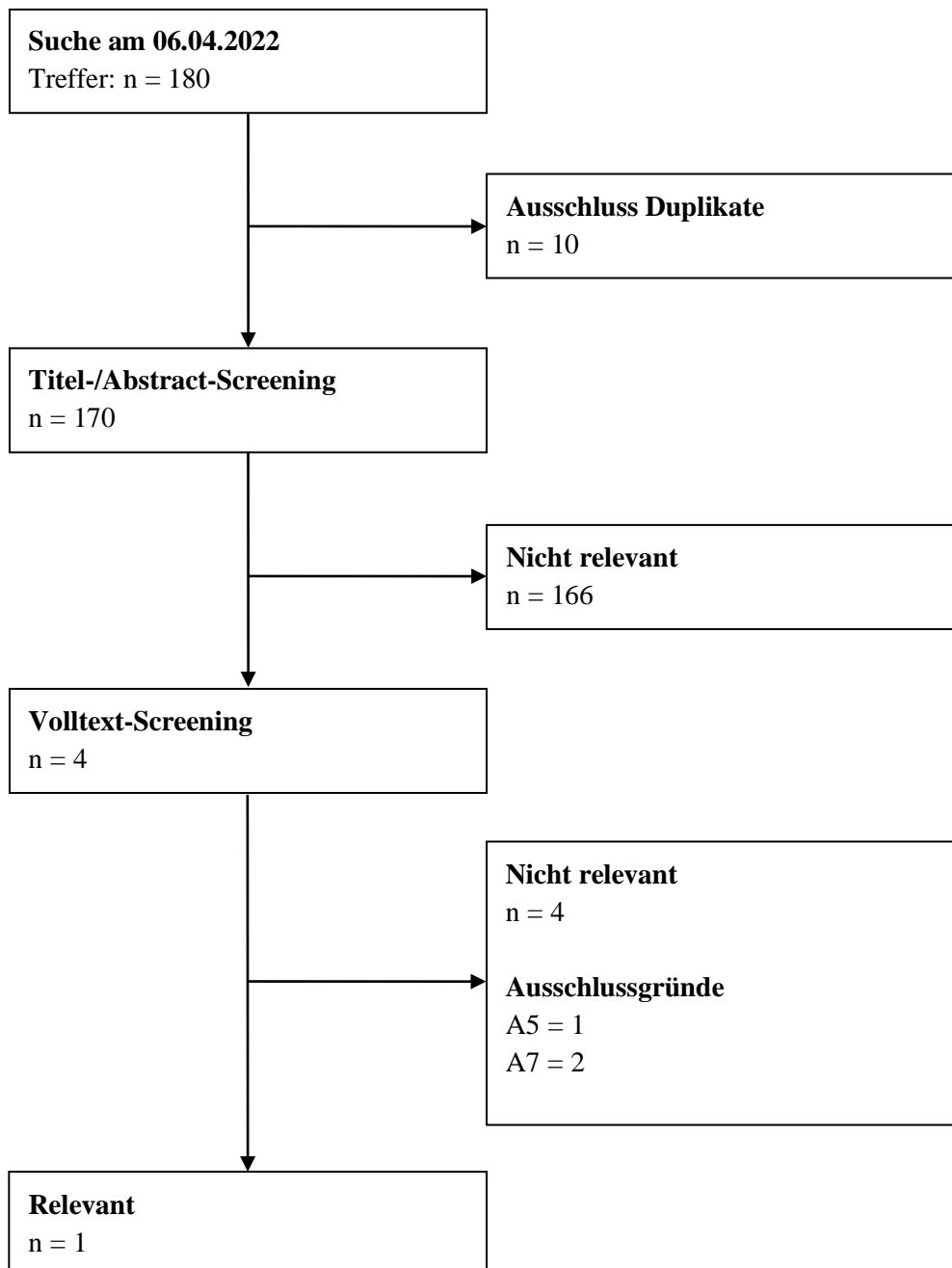


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

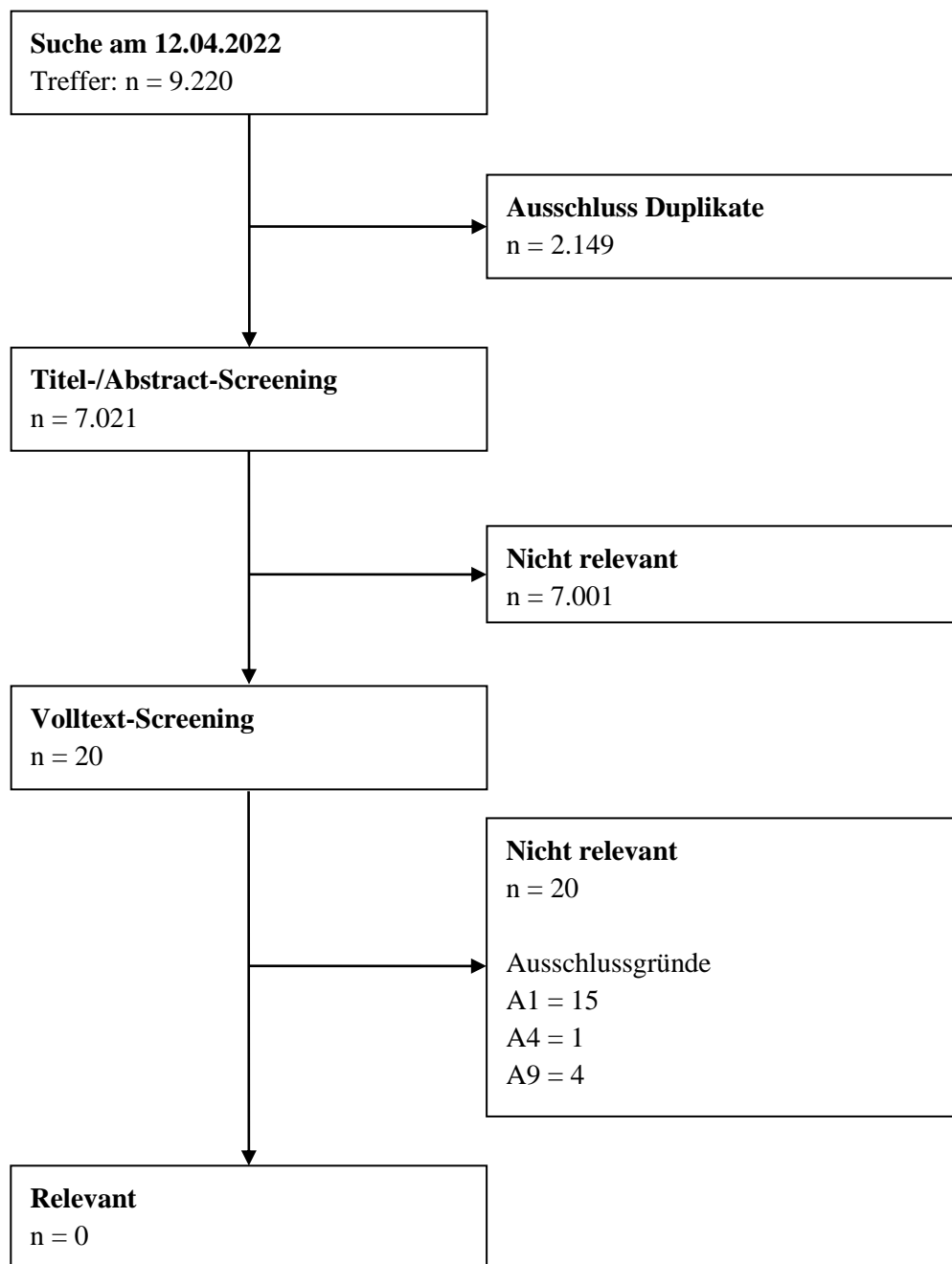


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit patientenindividueller Therapie für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator



#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-39: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>Tisagenlecleucel</b>				
ELARA	ClinicalTrials.gov (NCT03568461) [61] EU-CTR (2017-004385-94) [62] ICTRP (NCT03568461) [63]	ja	ja	laufend
<b>Patientenindividuelle Therapie</b>				
keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Stand der Information: 06.04.2022

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch

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

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

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

Tabelle 4-40: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen

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

Stand der Information: 10.05.2022

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-41: Studienpool – Weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Tisagenlecleucel</b>						
ELARA	ja	ja	nein	ja [64]	ja [61-63]	Ja [33]
<b>Patientenindividuelle Therapie</b>						
ReCORD-FL	nein <sup>1</sup>	ja	nein	ja [54]	nein	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p><sup>1</sup>Die Studie ReCORD-FL wird nicht als zulassungsbegründende Studie von der EMA angesehen, der indirekte Vergleich mit der Studie ELARA war jedoch Teil des Zulassungsantrags an die EMA.</p>						

Die pivotale Studie ELARA wurde im Rahmen der Informationsbeschaffung als relevante Studie im Anwendungsgebiet identifiziert. Diese Studie ist für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie geeignet.

Der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel wird zusätzlich mittels eines indirekten Vergleiches zwischen der einarmigen Studie ELARA und der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL quantifiziert.

#### 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 Studienpopulation**

Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ELARA	Offene, einarmige Phase-II-Studie	Erwachsene Patienten mit FL (Grad 1, 2 oder 3A) refraktär oder rezidiert (innerhalb von 6 Monaten) nach einer zweiten oder späteren systemischen Therapielinie.	Tisagenlecleucel N = 98	Die <i>Follow-up</i> -Phase nach Tisagenlecleucel-Infusion umfasst mindestens 5 Jahre. <u>Datenschnitte<sup>1</sup></u> : • Datenschnitt vom 29.03.2021 • Datenschnitt vom 03.08.2021	Australien, Österreich, Belgien, Deutschland, Frankreich, Spanien, Italien, Niederlande, Norwegen, Vereinigtes Königreich, Japan, USA 11/2018 – 11/2025 <sup>2</sup>	<u>Primärer Endpunkt:</u> CRR <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> OS, ORR; PFS; TTNT; EQ-5D VAS; SF-36v2; FACT-Lym; UE
ReCORD-FL	Retrospektive Kohortenstudie (nicht interventionelle Studie)	Erwachsene Patienten mit FL (Grad 1, 2 oder 3A) refraktär oder rezidiert (innerhalb von 6 Monaten) nach einer zweiten oder späteren systemischen Therapielinie.	Patientenindividuelle Therapie N = 187 N = 99 (nach Gewichtung) <sup>3</sup>	Die <i>Follow-up</i> -Phase nach Salvage-Therapie umfasste mindestens 24 Monate.  01/1998 – 12/2020	Deutschland, Frankreich, Spanien, Vereinigtes Königreich, Kanada, USA 07/2018 – 08/2021	<u>Primärer Endpunkt:</u> CRR <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> OS, ORR, PFS, TTNT
<p>CR: Komplettremission (<i>Complete Remission</i>); CRR: Komplettremissionsrate (<i>Complete Remission Rate</i>); EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale</i>; FACT-Lym: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma</i>; ORR: Gesamtremissionsrate (<i>Overall Remission Rate</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PR: Partielle Remission (<i>Partial Remission</i>); PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>); SF-36v2: <i>Short Form-36 Version 2</i>; TTNT: Zeit bis zur Folgebehandlung (<i>Time to Next Treatment</i>)</p> <p><sup>1</sup>Weitere Informationen sind Tabelle 4-43 zu entnehmen. <sup>2</sup>voraussichtliches Studienende <sup>3</sup>Um die Aussagekraft des indirekten Vergleichs zu verbessern, wurde für die Patienten der Studie ReCORD-FL der <i>Propensity Score</i> berechnet. Anhand des <i>Propensity Scores</i> wurde zur Schätzung des Behandlungseffekts eine Wahrscheinlichkeitsgewichtung (auf Basis der Odds des <i>Propensity Scores</i>) angewendet, um potenzielle Störfaktoren in den Patientencharakteristika auszugleichen und die Ähnlichkeit der Patientencharakteristika zu der Studie ELARA sicher zu stellen.</p>						

Tabelle 4-43: Übersicht der Datenschnitte der Studie **ELARA** – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datum	Auslöser gemäß Protokoll	Mediane Beobachtungszeit (Monate (Min; Max))	Darstellung im Dossier
26.05.2020	50 Patienten haben die Tisagenlecleucel-Infusion erhalten und hatten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten (nach Infusion) oder haben die Studie frühzeitig beendet	-	Nein. Zu diesem Zeitpunkt sind nur 50 der insgesamt 98 Patienten in die Analyse eingegangen.
28.09.2020	90 Patienten haben die Tisagenlecleucel-Infusion erhalten und hatten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten (nach Infusion) oder haben die Studie frühzeitig beendet	-	Nein. Zu diesem Zeitpunkt sind nur 90 der insgesamt 98 Patienten in die Analyse eingegangen.
29.03.2021	Der Zeitpunkt, wenn 90 Patienten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten hatten (nach Infusion) oder die Studie frühzeitig beendet haben	16,59 (10,3; 25,7)	Ja <sup>1</sup>
03.08.2021	Auswertung nach Bedarf laut SAP	20,8 (14; 30)	Ja. Aktuellster Datenschnitt.
29.03.2022	Auswertung nach Bedarf laut SAP	-	Nicht verfügbar <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Die Analyse des Datenschnitt vom 29.03.2021 wird ergänzend in Anhang 4-G dargestellt, aufgrund der zeitlichen Nähe zum Datenschnitt vom 03.08.2021 ist hier kein wesentlicher Informationsgewinn zu erwarten (siehe Modulvorlage Abschnitt 4.3.1.3.1).

<sup>2</sup>Die Analyse des 3. Datenschnitts war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht abgeschlossen.

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Weitere Behandlungscharakteristika
ELARA	<u>Vorbehandlungsphase:</u> Leukapherese gefolgt von einer Lymphozyten-depletierenden Chemotherapie <u>Behandlungsphase:</u> 2 bis 6 Tage nach dem Ende der Lymphozyten-depletierenden Chemotherapie folgte die einmalige Infusion von $0,6 - 6,0 \times 10^8$ CAR-positiven T-Zellen.	<u>Behandlung vor Studienbeginn:</u> Den Einschlusskriterien zufolge mussten Patienten vor Beginn der Studie mit mindestens zwei Therapielinien vorbehandelt worden sein. Ausgeschlossen wurden Patienten mit folgenden Vorbehandlungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Anti-CD19-Therapie</li> <li>• Vorherige Gentherapie</li> <li>• Vorherige adoptive T-Zell-Therapie</li> <li>• Vorherige allogene Stammzelltherapie</li> </ul> <u>Charakteristika der Vorbehandlungsphase:</u> Auf die Lymphozyten-depletierende Chemotherapie konnte verzichtet werden, wenn z. B. die Anzahl der Leukozyten

Studie	Intervention	Weitere Behandlungscharakteristika
		bei < 1.000 Zellen/ $\mu$ l lag oder die absolute Anzahl von Lymphozyten bei < 200 Zellen/ $\mu$ l lag. <u>Lymphozyten-depletierende Chemotherapie:</u> 1. Option: Fludarabin (25 mg/m <sup>2</sup> intravenös einmal täglich für 3 Tage) zusammen mit der intravenösen Gabe von 250 mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamid. 2. Option: Bendamustin (90 mg/m <sup>2</sup> intravenös einmal täglich für 2 Tage) nur für Patienten, die unter der Behandlung mit Cyclophosphamid Grad 4 hämorrhagische Zystitis entwickelt hatten.
ReCORD-FL	<u>Behandlungsphase:</u> Patientenindividuelle Therapie (Chemo-Immuntherapie, Anti-CD20-Antikörper-Monotherapie, PI3K-Inhibitoren, autologe oder allogene Stammzelltransplantation, Radio-Immuntherapie oder andere systemische antineoplastische Therapien, inkl. Arzneimittel im Rahmen einer klinischen Prüfung)	
CD: Cluster of Differentiation; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinasen		

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

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

## Studie ELARA

### Studienüberblick

Bei der Studie ELARA handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische und noch laufende Phase-II-Studie, die Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patienten mit FL (Grad 1, 2 oder 3A) untersucht, die refraktär oder rezidiert (innerhalb von 6 Monaten) nach einer zweiten oder späteren systemischen Therapielinie waren.

### ***Studienziel***

Das primäre Studienziel der Studie ELARA ist die Bewertung der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel anhand der Komplettremissionsrate (CRR, *Complete Remission Rate*). Ob bei den Patienten ein Ansprechen vorlag, wurde durch ein unabhängiges Reviewkomitee (IRC, *Independent Review Committee*) festgestellt. Des Weiteren wurden das Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*), die Gesamtremissionsrate (ORR: *Overall Remission Rate*) die Remissionsdauer (*Duration of Response*, DOR), das progressionsfreie Überleben (PFS, *Progression-Free Survival*), die Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT, *Time to Next Treatment*), der allgemeine Gesundheitszustand, die Lebensqualität und die Verträglichkeit untersucht.

### ***Studiendesign***

Bei der Studie ELARA handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Die Studie besteht aus einer Screening-Phase, einer Vorbehandlungsphase, einer Behandlungsphase und einer *Follow-up*-Phase. In der *Follow-up*-Phase wird die Wirksamkeit der Behandlung zu den Monaten 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 und 36 erhoben und anschließend alle 12 Monate bis Monat 60 nach Tisagenlecleucel-Infusion. Das Überleben der Patienten wird alle 3 Monate erhoben.

### ***Intervention***

Intervention in der Studie ELARA war die einmalige Infusion mit Tisagenlecleucel. Ein Vergleichsarm war nicht geplant.

### ***Patientenpopulation***

Die Patientenpopulation in der Studie ELARA umfasst Patienten mit einem histologisch bestätigten follikulären Lymphom (Grad 1, 2 oder 3A), die refraktär oder rezidiert (innerhalb von 6 Monaten) nach einer zweiten oder späteren systemischen Therapielinie waren oder ein Rezidiv nach autologer Stammzelltherapie entwickelt hatten. Darüber hinaus musste die Erkrankung während des Screenings radiologisch nachweisbar sein und die Patienten einen ECOG PS von 0 oder 1 aufweisen.

### ***Studiendauer***

Die Studie ELARA startete am 12.11.2018 und ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen. Beim ersten Patienten wurde Tisagenlecleucel am 06.02.2019 infundiert, beim letzten Patienten am 22.05.2020. Das Studienende findet 60 Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion des letzten Patienten statt.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03.08.2021 betrug die mediane Beobachtungsdauer 20,8 Monate. Nach Abschluss der Studie oder bei vorzeitiger Beendigung werden die Patienten im Rahmen einer Langzeitstudie bis zum 15. Jahr nach der Tisagenlecleucel-Infusion alle 12 Monate nachbeobachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

**Patientenrelevante Endpunkte****Mortalität**

- Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*)

**Morbidität**

- Ansprechen<sup>34</sup>
- Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free survival, PFS*)
- Zeit bis zur Folgebehandlung (*Time to Next Treatment, TTNT*)
- Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-Lym

**Nebenwirkungen<sup>35</sup>**

- Gesamtraten UE
- SUE
- UE CTCAE-Grad 3 oder 4
- UE, SUE, UE CTCAE-Grad 3 oder 4 jeweils nach SOC und PT differenziert
- UESI

**Patientencharakteristika**

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie ELARA (ITT-Population) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>ELARA</b> N = 98
<b>Alter (Jahre)</b>	
Mittelwert (SD)	56,5 (10,34)
Median (Min; Max)	57,5 (29; 73)
Q1, Q3	49, 64
<b>Alterskategorien (n (%))</b>	
18 – < 65 Jahre	74 (75,5)
65 – < 85 Jahre	24 (24,5)
<b>Geschlecht (n (%))</b>	
Männlich	65 (66,3)
Weiblich	33 (33,7)

<sup>34</sup> Dargestellt werden die Komplettremissionsrate (CRR, Hauptanalyse) sowie die Gesamtremissionsrate (ORR, Zusatzanalyse) und die Remissionsdauer (DOR, Zusatzanalyse).

<sup>35</sup> Laut VerfO sollen Therapieabbrüche aufgrund von UE dargestellt werden. Aufgrund der Einmalgabe von Tisagenlecleucel ist ein Therapieabbruch nicht möglich und Tabellen zum Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE werden daher nicht dargestellt.



<b>ELARA</b>	
N = 98	
<b>Abstammung (n (%))</b>	
Weiß	81 (82,7)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (1,0)
Asiatisch	13 (13,3)
Japanisch	9 (9,2)
Indisch	2 (2,0)
Fehlend	2 (2,0)
Fehlend	3 (3,1)
<b>Ethnie (n (%))</b>	
Nicht hispanisch oder Latino	90 (91,8)
Hispanisch oder Latino	3 (3,1)
Nicht berichtet	5 (5,1)
<b>ECOG PS</b>	
0	56 (57,1)
1	39 (39,8)
2 <sup>1</sup>	3 (3,1)
<b>Krankheitsstadium bei initialer Diagnose (n (%))</b>	
Stadium I	6 (6,1)
Stadium II	13 (13,3)
Stadium III	21 (21,4)
Stadium IV	57 (58,2)
Fehlend	1 (1,0)
<b>Krankheitsstadium bei Studienbeginn (n (%))</b>	
Stadium I	3 (3,1)
Stadium II	11 (11,2)
Stadium III	26 (26,5)
Stadium IV	58 (59,2)
<b>Knochenmarkbeteiligung bei Studienbeginn (n (%))</b>	
Ja	37 (37,8)
Nein	60 (60,7)
Fehlend	1 (1,0)
<b>Histologischer Grad bei Studienbeginn (n (%))</b>	
Grad 1 – 2	88 (89,8)
Grad 3A	10 (10,2)
<b>Beteiligung extralymphatischer Gewebe bei Studienbeginn (n (%))</b>	
Ja	30 (30,6)
Nein	68 (69,4)
<b>Monate von der initialen Diagnose bis zum Therapiebeginn</b>	
Mittelwert (SD)	77,5 (56,1)
Median (Min; Max)	66,3 (6,4; 355,4)
<b>FLIPI-1-Score bei Studienbeginn<sup>2</sup> (n (%))</b>	
Niedrig	18 (18,4)
Mittel	21 (21,4)
Hoch	59 (60,4)

<b>ELARA</b>	
N = 98	
<b>Absolute Lymphozytenzahl (ALC) bei Studienbeginn (10<sup>9</sup>/l)</b>	
N	97
Mittelwert (SD)	2,4 (1,51)
Median (Min; Max)	1,9 (0,2; 7,0)
<b>Anzahl vorheriger neoplastischer Therapien</b>	
Median (Min; Max)	4,0 (2; 13)
<b>Anzahl vorheriger neoplastischer Therapien (n (%))</b>	
2	24 (24,5)
3	21 (21,4)
4	25 (25,5)
≥ 5	28 (28,6)
6	7 (7,1)
7	5 (5,1)
9	1 (1,0)
13	1 (1,0)
<b>Vorherige antineoplastische Therapien und Refraktärität / Rezidiv (n (%))</b>	
Anti-CD20-mAk	98 (100)
Refraktär gegenüber einem Anti-CD20-mAk	85 (86,7)
POD24 von der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-mAk	61 (62,2)
Alkylierungsmittel	98 (100)
Refraktär gegenüber einem Alkylierungsmittel	70 (71,4)
PI3K-Inhibitor	21 (21,4)
Refraktär gegenüber einem PI3K-Inhibitor	14 (14,3)
Refraktär gegenüber einem Anti-CD20-mAk (jedes Regime) und einem Alkylierungsmittel (jedes Regime)	67 (68,4)
Refraktär gegenüber einem Anti-CD20-mAk (jedes Regime) und einem Alkylierungsmittel (jedes Regime) und einem PI3K-Inhibitor (jedes Regime)	10 (10,2)
Refraktär gegenüber einem Anti-CD20-mAk (jedes Regime) und einem Alkylierungsmittel (jedes Regime) und Lenalidomid	17 (17,3)
Vorherige HSZT	36 (36,7)
Rezidiv ≤ 12 Monate nach autologer HSZT	15 (15,3)
<b>Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (POD24)<sup>3</sup> nach Anti-CD20-mAk-Erstlinientherapie (n (%))</b>	
POD24-Gruppe	61 (62,2)
Nicht-POD24-Gruppe	36 (36,7)
Fehlend	1 (1,0)
<b>Bulky disease<sup>4</sup> bei Studienbeginn (n (%))</b>	
Ja	62 (63,3)
Nein	36 (36,7)
<b>Behandlungsdichte<sup>5</sup></b>	
Mittelwert (SD)	1,73 (1,165)
Median (Min; Max)	1,40 (0,14; 5,65)

<b>ELARA</b> N = 98
<p>CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; FLIPI: <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>; mAk: Monoklonaler Antikörper; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinasen; POD: Progression der Erkrankung (<i>Progression of Disease</i>); SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation</p> <p><sup>1</sup>Bei 2 der Patienten mit einem ECOG PS von 2 wurde der ECOG PS unmittelbar vor der Tisagenlecleucel-Infusion erhoben und nicht zum Zeitpunkt des Unterschreibens der Einwilligungserklärung.</p> <p><sup>2</sup>Der FLIPI umfasst 5 gekennzeichnete prognostische Faktoren; FLIPI = Summe (wenn prognostischer Faktor = Ja); niedrig: 0 – 1 Kriterien wurden erfüllt; mittel: 2 Kriterien wurden erfüllt; hoch: 3 oder mehr Kriterien wurden erfüllt.</p> <p><sup>3</sup>POD24: Primär refraktäre Patienten oder Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach Beginn einer Erstlinienbehandlung mit einem Anti-CD20-mAk.</p> <p><sup>4</sup><i>Bulky disease</i> (Tumorlast) ist nach IRC definiert als Bildgebung, die eine nodale oder extranodale Tumormasse zeigt, die einen Durchmesser von &gt; 7 cm hat oder den Befall von mindestens 3 Lymphknoten zeigt, jeder mit einem Durchmesser von &gt; 3 cm.</p> <p><sup>5</sup>Behandlungsdichte: Abgeleitet als Zeit von der Erstdiagnose bis zum Eintritt in die Studie (Jahr)/Anzahl der Linien der vorherigen Therapie.</p>

Tabelle 4-46: Patientenfluss der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Tisagenlecleucel</b>
<b>Patientenfluss</b>	
N	98
Studienmedikation nicht erhalten <sup>1</sup> (n (%))	1 (1,0)
<b>Erhaltene Dosis Tisagenlecleucel</b>	
N	97
CAR-positive, lebende T-Zellen (n (%)) <sup>2</sup>	
Unterhalb der Zieldosis	4 (4,1)
Innerhalb der Zieldosis	93 (95,9)
Anzahl der CAR-positiven, lebenden T-Zellen (10 <sup>8</sup> Zellen)	
Mittelwert (SD)	2,13 (0,981)
Median (Min; Max)	2,06 (0,1 – 6,0)
Gesamtanzahl lebender Zellen (10 <sup>8</sup> Zellen)	
Mittelwert (SD)	13,28 (6,628)
Median (Min; Max)	12,00 (0,4 – 34,0)
Zeit von Studienscreening bis zur Tisagenlecleucel-Infusion (Tage)	
Mittelwert (SD)	83,9 (25,5)
Median (Min; Max)	77,0 (45 – 157)
Zeit von Studieneinschluss bis zur Tisagenlecleucel-Infusion (Tage)	
Mittelwert (SD)	51,8 (20,93)
Median (Min; Max)	46,0 (23 – 127)
<b>Patientenfluss Follow-up-Phase</b>	
N	98
Noch in Studie eingeschlossen (n (%))	76 (77,6)
Studie abgebrochen	22 (22,4)
Gründe, die Studie nicht fortzuführen (n (%))	
Tod	10 (10,2)

	<b>Tisagenlecleucel</b>
<i>Lost to Follow-up</i>	1 (1,0)
Abbruch auf Patientenwunsch	5 (5,1)
Entscheidung des Arztes	6 (6,1)
SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )	
<sup>1</sup> Entscheidung des Arztes	
<sup>2</sup> Die empfohlene Dosis beträgt 0,6 – 6,0 x 10 <sup>8</sup> CAR positive, lebende T-Zellen.	

### ***Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Ergebnisse der Studie ELARA sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studie wurde überwiegend in Europa (Österreich, Belgien, Deutschland, Frankreich, Spanien, Italien, Niederlande, Norwegen, Vereinigtes Königreich) und den USA durchgeführt. Des Weiteren entsprechen die Vortherapien der Patienten (Tabelle 4-45) dem deutschen Versorgungskontext, so wie den Empfehlungen der S3-Leitlinie zum folliculären Lymphom. Hier wird z. B. die Behandlung mit einem Anti-CD20-mAk in Verbindung mit einer Chemotherapie, auch unter Verwendung von Alkylanzien, für Patienten mit fortgeschrittenem FL empfohlen. Patienten ab dem zweiten Rezidiv oder Progress nach Chemo- und / oder Immuntherapie können außerdem eine Therapie mit dem PI3K-Inhibitor Idelalisib erhalten, wenn sie auf die letzte Chemo- und / oder Immuntherapie ungenügend angesprochen haben (Progress innerhalb von 6 Monaten) [10].

### **Studie ReCORD-FL**

Die Studie ReCORD-FL wurde durchgeführt, um einen externen Kontrollarm für die ELARA-Studie zu generieren.

### ***Studienüberblick***

Bei der Studie ReCORD-FL handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die die Wirksamkeit einer patientenindividuellen Therapie bei erwachsenen Patienten mit FL (Grad 1, 2 oder 3A) untersucht, die refraktär oder rezidiert (innerhalb von 6 Monaten) nach einer zweiten oder späteren systemischen Therapielinie waren oder ein Rezidiv nach autologer Stammzelltherapie entwickelt hatten.

### ***Studienziel***

Das primäre Studienziel der Studie ReCORD-FL war die Bewertung der Wirksamkeit einer patientenindividuellen Therapie anhand der CRR, welche als vom Arzt dokumentierte Gesamtremissionsrate einer CR festgestellt wurde. Des Weiteren wurden u. a. das OS, die ORR, das PFS und die TTNT ausgewertet.

### ***Studiendesign***

Bei der Studie ReCORD-FL handelt es sich um eine internationale retrospektive Kohortenstudie, welche Krankenakten von Patienten auswertet, deren Erstdiagnose eines FL in der Zeit vom 01.01.1998 bis zum 31.12.2018 lag. Zur Emulation der ELARA-Studie wurden für die ReCORD-FL-Studie die gleichen Zentren rekrutiert, die auch an der ELARA-Studie teilnahmen. Falls ein ELARA-Studienzentrum nicht teilnehmen konnte, wurde angestrebt ein

Zentrum im gleichen Land zu rekrutieren. Sieben der neun Zentren, die in ReCORD-FL dokumentierten nahmen ebenfalls an der ELARA- Studie teil.

Insgesamt waren Studienzentren aus sieben Ländern bereit an der Studie teilzunehmen, Patienten konnten letztlich jedoch nur aus Zentren in sechs Ländern eingeschlossen werden, darunter auch zwei Studienzentren aus Deutschland, die Patienten mit FL behandelt hatten, welche die Einschlusskriterien erfüllten (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-47: Übersicht der beteiligten Studienzentren der Studie ReCORD-FL – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienzentrum	Standort	Anzahl der dokumentierten Patienten
Centre Hospitalier Lyon-Sud	Lyon, Frankreich	78
Mayo Clinic und University of Iowa	Rochester, MN and Iowa City, IA, USA	32 <sup>1</sup>
University of Pennsylvania	Philadelphia, PA, USA	20
Klinikum der Universität München	München, Deutschland	18
Princess Margaret Cancer Centre	Toronto, Ontario, Kanada	17
King's College Hospital NHS Foundation Trust	London, United Kingdom	12
Universitätsklinikum Köln – AöR	Köln, Deutschland	11
University of Chicago	Chicago, IL, USA	10
University Hospital 12 de Octubre	Madrid, Spanien	9

<sup>1</sup>Die Mayo Clinic und die University of Iowa haben sich gemeinsam an ReCORD-FL beteiligt, so dass die Anzahl der dokumentierten Patienten für diese Standorte nicht separat angegeben werden kann.

### **Qualitätskontrolle der Datensammlung**

Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung ist ein Monitoring der Datenerhebung nicht möglich. Es wurden jedoch mehrere Maßnahmen ergriffen, um die Genauigkeit und Qualität der Daten zu gewährleisten. Erstens ermöglicht die Verwendung eines webbasierten eDCF-Tools eine einfache Vorabprüfung des Datenerfassungssystems vor Beginn der eigentlichen Studie. Zweitens ermöglichen webbasierte eDCFs auch interne Validitätsprüfungen für viele Studienvariablen, wobei der Datenerfasser bei der Eingabe von Werten, die außerhalb des zulässigen Bereichs liegen, sofort eine Fehlermeldung erhält, insbesondere bei kritischen Studiendaten (z. B. Datum der Erstdiagnose, Datum des Behandlungsbeginns), die die Schwellenwerte für nachfolgende Datumsvariablen bestimmen. Drittens fördert das webbasierte eDCF auch die Vollständigkeit der Daten, indem es den Datenerfassern nicht erlaubt, zu den nachfolgenden Fragen überzugehen, wenn nicht alle erforderlichen Felder (z. B. wichtige klinische Merkmale, Diagnosedatum, Behandlungsdaten) eingegeben wurden. Diese Arten von internen Kontrollen, die auf Hintergrundwertberechnungen und interaktiven Operationen innerhalb des elektronischen Formulars basieren, wurden so weit wie möglich genutzt.

**Intervention**

Bei der Intervention in der Studie ReCORD-FL handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie.

**Patientenpopulation**

Die Patientenpopulation in der Studie ReCORD-FL umfasst Patienten mit einem histologisch bestätigten follikulären Lymphom (Grad 1, 2 oder 3A), die refraktär gegenüber einer zweiten oder späteren Therapielinie waren oder ein Rezidiv nach autologer Stammzellentherapie entwickelt hatten. Darüber hinaus mussten die Patienten einen ECOG PS von 0 oder 1 zu Beginn der ersten Salvage-Therapie aufweisen.

**Studiendauer**

Für die Studie ReCORD-FL wurden Krankenakten von Patienten ausgewertet, deren Erstdiagnose eines FL in der Zeit vom 01.01.1998 und 31.12.2018 lag. Die Nachbeobachtungszeit der Patienten sollte mindestens 24 Monate betragen, sofern diese nicht vorher verstorben waren. Somit endete der Beobachtungszeitraum der Studie ReCORD-FL am 31.12.2020.

**Patientenrelevante Endpunkte****Mortalität**

- Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*)

**Morbidität**

- Ansprechen<sup>36</sup>
- Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free survival, PFS*)
- Zeit bis zur Folgebehandlung (*Time to next treatment, TTNT*)

**Patientencharakteristika**

In die retrospektive Kohorte der Studie ReCORD-FL wurden all diejenigen Patienten eingeschlossen, die nach Auswertung der Krankenakten (sofern entsprechende Angaben vorhanden waren) sämtliche Einschluss- und keines der Ausschlusskriterien von ELARA erfüllten. An der Studie ReCORD-FL nahmen auch 2 Studienzentren aus Deutschland teil; die Patientencharakteristika der Patienten aus diesen beiden Zentren sowie der Patienten der Gesamtpopulation von ReCORD-FL sind in Tabelle 4-48 gelistet.

---

<sup>36</sup> Dargestellt werden die Komplettremissionsrate (CRR, Hauptanalyse) sowie die Gesamtremissionsrate (ORR, Zusatzanalyse) und die Remissionsdauer (DOR, Zusatzanalyse).

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ReCORD-FL (zur Index-Linie) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ReCORD-FL	
	Gesamt N = 187	Deutsche Kohorte N = 26
<b>Alter (Jahren)</b>		
Mittelwert (SD)	58,4 (11,28)	60,9 (10,76)
Median (Min; Max)	58,0 (25; 86)	62,0 (40; 80)
<b>Alterskategorie (n (%))</b>		
< 65 Jahren	130 (69,5)	15 (57,7)
≥ 65 Jahren	57 (30,5)	11 (42,3)
<b>Geschlecht (n (%))</b>		
Männlich	81 (43,3)	15 (57,7)
Weiblich	106 (56,7)	11 (42,3)
<b>Region (n (%))</b>		
Europa	116 (62,0)	26 (100)
Nicht-Europa	71 (38,0)	-
<b>Krankheitsstadium zur initialen Diagnose (n (%))</b>		
Stadium I	11 (5,9)	0,0 (0)
Stadium II	14 (7,5)	2 (7,7)
Stadium III	31 (16,6)	6 (23,1)
Stadium IV	114 (61,0)	18 (69,2)
Fehlend	17 (9,1)	0,0 (0)
<b>Anzahl der antineoplastischen Therapien vor der Index-Linie</b>		
Mittelwert (SD)	2,2 (0,54)	2,3 (0,69)
Median (Min; Max)	2 (2; 5)	2,0 (2; 5)
<b>Anzahl der antineoplastischen Therapien vor der Index-Linie (n (%))</b>		
2 – 4	185 (98,9)	25 (96,2)
≥ 4	2 (1,1)	1 (3,8)
<b>Zweifach refraktär</b>		
Ja	105 (56,1)	14 (53,8)
Nein	82 (43,9)	12 (46,2)
<b>Vorherige HSZT (n (%))</b>		
Ja (n (%))	41 (21,9)	7 (26,9)
Nein (n (%))	146 (78,1)	19 (73,1)
<b>Voranschreiten der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (POD24)</b>		
ja	114 (61,0)	9 (34,6)
nein	73 (39,0)	17 (65,4)
<b>Anzahl der beteiligten Lymphknoten bei Beginn der Behandlung (n (%))</b>		
≤ 4	80 (42,8)	8 (30,8)
> 4	59 (31,6)	7 (26,9)
Fehlend	48 (25,7)	11,0 (42,3)
<b>Monate von der initialen Diagnose bis Therapiebeginn</b>		
Mittelwert (SD)	57,1 (39,88)	72,7 (43,11)
Median (Min; Max)	46,0 (2,8-241,8)	63,50 (8,0; 149,4)
<b>FLIPI zu Studienbeginn<sup>1</sup> (n (%))</b>		

	<b>ReCORD-FL</b>	
	<b>Gesamt</b> N = 187	<b>Deutsche Kohorte</b> N = 26
Hoch	71 (38,0)	13 (50,0)
Mittel	27 (14,4)	0
Niedrig	25 (13,4)	4 (15,4)
Fehlend	64 (34,2)	9 (34,6)
<b>Refraktär auf die letzte Therapie (n (%))</b>		
Ja	112 (59,9)	17 (65,4)
Nein	75 (40,1)	9 (34,6)
Fehlend	0	0
FLIPI: <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i> ; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> ) <sup>1</sup> Der FLIPI umfasst 5 gekennzeichnete prognostische Faktoren; FLIPI = Summe (wenn prognostischer Faktor = Ja); niedrig: 0 – 1 Kriterien wurden erfüllt; mittel: 2 Kriterien wurden erfüllt; hoch: 3 oder mehr Kriterien wurden erfüllt.		

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studie ReCORD-FL sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. In der Studie ReCORD-FL waren zu einem großen Teil Patienten aus Europa eingeschlossen (62,9 %), 14 % der Patienten der Studie kamen zudem aus Deutschland. In ihren Patientencharakteristika entsprechen die deutschen Patienten denen der Gesamtpopulation der Studie ReCORD-FL. Die übrigen Patienten in der Studie wurden in Studienzentren in den USA und Kanada behandelt. Es ist anzunehmen, dass der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Wie es auch vom G-BA für den deutschen Versorgungskontext in der zVT-Herleitung angemerkt wurde (siehe Modul 3.1), erhielten alle Patienten einschließlich der deutschen Patienten in der ReCORD-FL-Studie eine hochgradig individualisierte Therapie.

Für die Analyse des indirekten Vergleichs wurden nur diejenigen der 187 Patienten aus ReCORD-FL berücksichtigt, welche die Einschlusskriterien erfüllten und für die vollständige Daten zu den Variablen vorlagen, die für die Adjustierung verwendet wurden. Basierend auf den *Baseline*-Charakteristika wurden für alle Patienten der Studie ReCORD-FL, die alle Einschluss- und keines der Ausschlusskriterien von ELARA erfüllten, der *Propensity Score* berechnet. Anschließend wurde zur Schätzung des Behandlungseffekts eine Wahrscheinlichkeitsgewichtung (auf Basis der Odds des *Propensity Scores*) angewendet, um eine potenzielle Ungleichverteilung von Störfaktoren in den Patientencharakteristika auszugleichen und die Ähnlichkeit der Patientencharakteristika zu der Studie ELARA sicher zu stellen (Tabelle 4-49, Abschnitt 4.2.5.6).



Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ReCORD-FL im Vergleich zu der Studie ELARA (ITC-Population) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Vor Gewichtung		Nach Gewichtung		ELARA N = 97 <sup>2</sup>
	ReCORD-FL N = 143	SMD <sup>1</sup>	ReCORD-FL N = 99	SMD	
<b>Alter (Jahren)</b>					
Mittelwert (SD)	60,1 (11,72)	0,326	56,1 (11,52)	0,038	56,5 (10,40)
Median (Min; Max)	60,0 (25; 86)		56,3 (25; 86)		58,0 (29; 73)
<b>Alterskategorien (n (%))</b>					
< 65 Jahren	89 (62,2)	0,284	76,0 (76,7)	0,034	73 (75,3)
≥ 65 Jahren	54 (37,8)	0,284	23,0 (23,3)	0,034	24 (24,7)
<b>Geschlecht (n (%))</b>					
Männlich	61 (42,7)	0,178	30,8 (31,1)	0,063	33 (34,0)
Weiblich	82 (57,3)	0,178	68,3 (68,9)	0,063	64 (66,0)
<b>Region (n (%))</b>					
Europa	90 (62,9)	0,358	41,4 (41,8)	0,072	44 (45,4)
Nicht-Europa	53 (37,1)	0,358	57,6 (58,2)	0,072	53 (54,6)
<b>Krankheitsstadium zur initialen Diagnose (n (%))</b>					
Stadium I	10 (7,0)	0,033	4,7 (4,7)	0,064	6 (6,2)
Stadium II	13 (9,1)	0,137	9,5 (9,6)	0,12	13 (13,4)
Stadium III	26 (18,2)	0,087	25,4 (25,7)	0,095	21 (21,6)
Stadium IV	94 (65,7)	0,144	59,4 (60,0)	0,026	57 (58,8)
<b>Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien</b>					
Mittelwert (SD)	3,7 (2,05)	0,117	4,1 (2,25)	0,104	3,9 (1,78)
Median (Min; Max)	3 (2; 10)		4 (2; 10)		4 (2; 13)
<b>Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (n (%))</b>					
2 – 4	110 (76,9)	0,132	69,9 (70,6)	0,011	69 (71,1)
≥ 4	33 (23,1)	0,132	29,1 (29,4)	0,011	28 (28,9)
<b>Zweifach refraktär</b>					
Ja	97 (67,8)	0,004	67,8 (68,5)	0,01	66 (68,0)
Nein	46 (32,2)	0,004	31,2 (31,5)	0,01	31 (32,0)
<b>Voranschreiten der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (POD24)</b>					
Ja	86 (60,1)	0,056	62,7 (63,3)	0,009	61 (62,9)
Nein	57 (39,9)	0,056	36,3 (36,7)	0,009	36 (37,1)
<b>Vorherige HSZT (n (%))</b>					
Ja (n (%))	53 (37,1)	0,001	36,1 (36,5)	0,013	36 (37,1)
Nein (n (%))	90 (62,9)	0,001	62,9 (63,5)	0,013	61 (62,9)
<b>Anzahl der beteiligten Lymphknoten bei Beginn der Behandlung (n (%))</b>					
≤ 4	74 (51,7)	0,233	38,1 (38,5)	0,035	39 (40,2)
> 4	69 (48,3)	0,233	60,9 (61,5)	0,035	58 (59,8)
<b>Monate von der initialen Diagnose bis Therapiebeginn</b>					
Mittelwert (SD)	72,1 (48,53)	0,099	77,1 (49,21)	0,005	77,3 (56,33)
Median (Min; Max)	61,7 (2,8; 255)		69,7 (2,8; 255)		66,2 (6,4; 355,4)
<b>FLIPI zu Studienbeginn<sup>3,4</sup> (n (%))</b>					
Hoch	80 (55,9)	0,099	56,6 (57,2)	0,074	59 (60,8)

	Vor Gewichtung		Nach Gewichtung		ELARA N = 97 <sup>2</sup>
	ReCORD-FL N = 143	SMD <sup>1</sup>	ReCORD-FL N = 99	SMD	
Mittel	21 (14,7)	0,156	14,3 (14,5)	0,162	20 (20,6)
Niedrig	15 (10,5)	0,23	9,7 (9,8)	0,252	18 (18,6)
Fehlend	27 (18,9)	0,682	18,3 (18,5)	0,673	0
<b>Refraktär auf die letzte Therapie (n (%))<sup>4</sup></b>					
Ja	112 (78,3)	0,024	79,2 (80,0)	0,066	75 (77,3)
Nein	31 (21,7)	0,001	19,8 (20,0)	0,041	21 (21,6)
Fehlend	0	0,144	0	0,144	1 (1,0)
<p>FLIPI: <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz;</p> <p><sup>1</sup>Die SMD beschreibt das Gleichgewicht zwischen den Variablen der beiden Studien (SMD &lt; 0,25 für eine bestimmte Variable wurde als ausgeglichen betrachtet).</p> <p><sup>2</sup>ITC-Population: Entspricht der ITT-Population der Studie ELARA mit Ausnahme eines Patienten, der aufgrund von fehlenden Angaben zum Krankheitsstadium nicht für das Analyseset für den indirekten Vergleich berücksichtigt wurde.</p> <p><sup>3</sup>Der FLIPI umfasst 5 gekennzeichnete prognostische Faktoren; FLIPI = Summe (wenn prognostischer Faktor = Ja); niedrig: 0 – 1 Kriterien wurden erfüllt; mittel: 2 Kriterien wurden erfüllt; hoch: 3 oder mehr Kriterien wurden erfüllt.</p> <p><sup>4</sup>Diese <i>Baseline</i>-Charakteristika wurden nicht im <i>Propensity-Score</i>-Modell berücksichtigt.</p>					

Tabelle 4-49 zeigt einen Vergleich der *Baseline*-Variablen zwischen den Patienten der Studie ReCORD-FL und den Patienten der Studie ELARA. Dargestellt sind die *Baseline*-Variablen vor und nach Gewichtung der Patientendaten der Studie ReCORD-FL. Der Erfolg des Gewichtungsprozesses wurde anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) bewertet; hierbei bedeutete eine SMD von < 0,25, dass die entsprechende Variable zwischen den Studien ausgewogen war.

Für einige Patienten in der Studie ReCORD-FL standen Informationen aus mehreren Therapielinien zur Verfügung, so dass sie die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ELARA zu Beginn verschiedener Therapielinien erfüllen konnten. Je Patient wurde die für den indirekten Vergleich in Frage kommende Therapielinie daher systematisch auf der Grundlage des höchsten *Propensity Scores* ausgewählt, d. h. der in Abhängigkeit von den *Baseline*-Variablen bestimmten Wahrscheinlichkeit, an der Studie ELARA teilzunehmen, die zu Beginn der jeweiligen Therapielinie vorlag<sup>37</sup>. Somit wurde für jeden Patienten in der Studie ReCORD-FL die in Frage kommende Therapielinie jeweils danach ausgewählt, dass seine *Baseline*-Variablen zu Beginn der Therapielinie am ehesten mit denen der Patientenpopulation der Studie ELARA übereinstimmten.

<sup>37</sup>Um eine Ausgewogenheit in Bezug auf die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien zu erreichen und gleichzeitig eine potenzielle Ungleichverteilung von Störfaktoren in den Patientencharakteristika auszugleichen, wurde ein auf *Propensity Scores* basierender Ansatz vorab festgelegt und verwendet. Dadurch veränderte sich die Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien in der ITC-Population verglichen mit der Anzahl zur Index-Therapie.

Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9 zeigen die Schätzung der Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen der *Propensity Scores* aus ELARA und ReCORD-FL jeweils vor und nach der Gewichtung.

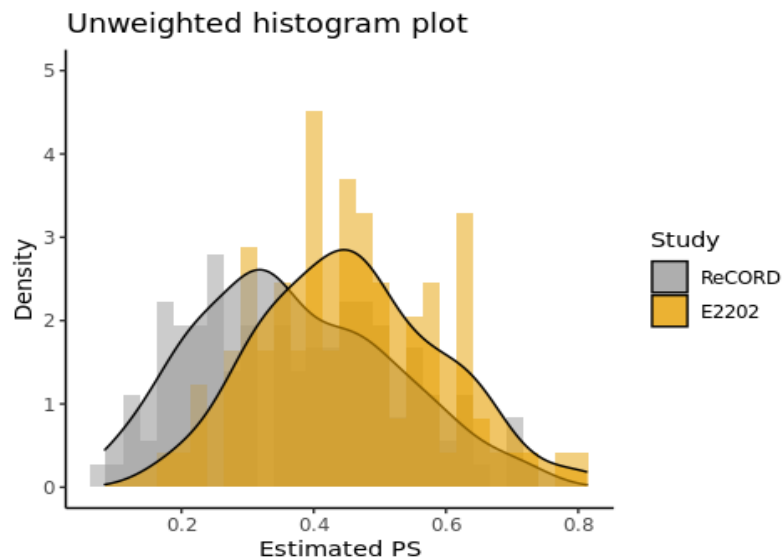


Abbildung 4-8: Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen der geschätzten *Propensity Scores* der Patienten der Studie ReCORD-FL und der Studie ELARA (E2202) vor Gewichtung  
PS: *Propensity Score*

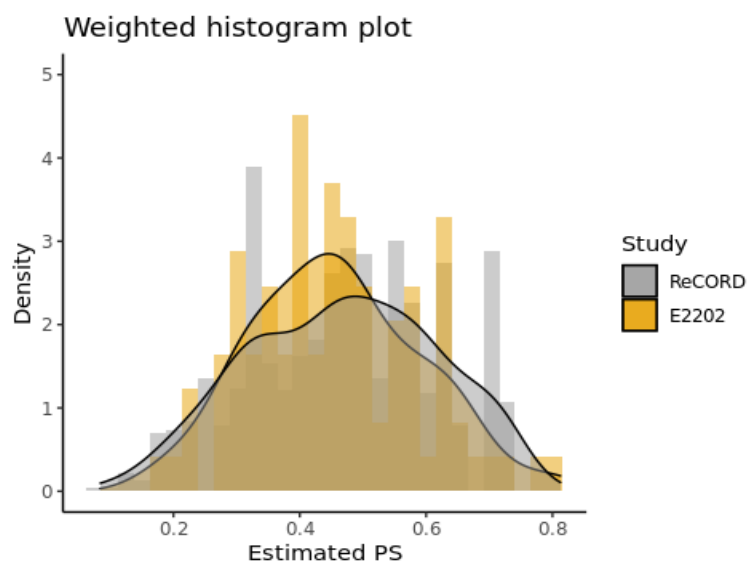


Abbildung 4-9: Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen der geschätzten *Propensity Scores* der Patienten der Studie ReCORD-FL und der Studie ELARA (E2202) nach Gewichtung  
PS: *Propensity Score*

Die Ergebnisse der *Propensity-Score*-Berechnung zeigen eine hohe Übereinstimmung der Patientencharakteristika der beiden relevanten Studien bereits vor sowie nach der Wahrscheinlichkeitsgewichtung der Patientendaten der Studie ReCORD-FL. Die Ähnlichkeit zwischen den Patientendaten der Studien ELARA und ReCORD-FL ist damit ausreichend hoch um einen indirekten Vergleich zwischen den beiden Studien durchführen zu können (Tabelle 4-49, Abbildung 4-9).

#### 4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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.

Tabelle 4-50: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 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			
ELARA	-	-	-	-	-	-	nicht angezeigt
ReCORD-FL	-	-	-	-	-	-	nicht angezeigt
ELARA vs. ReCORD-FL	-	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Das niedrige Verzerrungspotential ergibt sich für den indirekten Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL aus der Anwendung geeigneter Adjustierungsmethoden zum Ausgleich möglicher struktureller Unterschiede.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen pivotalen Studie ELARA handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Studie ohne Verblindung der Patienten und der Prüfer. Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht angezeigt und wird auch nicht für die einzelnen Endpunkte vorgenommen (Abschnitt 4.2.4).

Bei der Studie ReCORD-FL handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie ohne Verblindung der Patienten und der Prüfer. Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht angezeigt und wird auch nicht für die einzelnen Endpunkte vorgenommen (Abschnitt 4.2.4).

In dem adjustierten indirekten Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL fungiert die Studie ReCORD-FL als externer Kontrollarm. Die Datenerhebung fand aufgrund der retrospektiv durchgeführten Studie ReCORD-FL nur zu gewissen Teilen zeitlich parallel statt. Mittels geeigneter statistischer Methoden wurde sichergestellt, dass es sich bei den Studien ELARA und ReCORD-FL um ein vergleichbares Patientenkollektiv handelt. Die Berichterstattung fand ergebnisunabhängig statt, daher ist das Verzerrungspotenzial des adjustierten indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator mit diesen beiden Studien als niedrig einzustufen.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunkte	ELARA	ReCORD-FL
<b>Mortalität</b>		
OS	ja	ja
<b>Morbidität</b>		
CRR	ja	ja
ORR	ja	ja
DOR	ja	nein
PFS	ja	ja
TTNT	ja	ja
EQ-5D VAS	ja	nein
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
SF-36v2	ja	nein
FACT-Lym	ja	nein
<b>Nebenwirkungen</b>		
Jegliche UE	ja	nein
SUE	ja	nein
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)	ja	nein
UESI	ja	nein
CRR: Komplettrmissionsrate ( <i>Complete Remission Rate</i> ); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; DOR: Remissionsdauer ( <i>Duration of Response</i> ); EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life Visual Analogue Scale</i> ; FACT-Lym: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma</i> ; ORR: Gesamtremissionsrate ( <i>Overall Remission Rate</i> ); OS: Gesamtüberleben ( <i>Overall Survival</i> ), PFS: Progressionsfreies Überleben ( <i>Progression-Free Survival</i> ); SF-36v2: <i>Short Form-36 Version 2</i> ; TTNT: Zeit bis zur Folgebehandlung ( <i>Time to Next Treatment</i> ); SUE: Schwerwiegende UE ; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von besonderem Interesse		

**4.3.2.3.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – weitere Untersuchungen****4.3.2.3.3.1.1 Endpunkt Mortalität – 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 4-52: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ELARA	<p>In der Studie ELARA war die Mortalität im Sinne des Gesamtüberlebens (OS) als Zeitraum zwischen Einschluss in die Studie und dem Tod jeglicher Ursache definiert.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Die Erhebung des Gesamtüberlebens erfolgte kontinuierlich alle 3 Monate im Rahmen der Studienvsiten bis zu Monat 60 (<math>\pm</math> 14 Tage, Studienende). Falls ein Patient die vierteljährliche Visite nicht persönlich wahrnehmen konnte, konnte diese auch telefonisch erfolgen. Nach dem Ende der Studie wird das Gesamtüberleben der Patienten anhand eines Langzeit-Follow-Up-Protokolls weiter beobachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Für die Berechnung der Überlebensrate wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Angegeben sind die Überlebensraten einschließlich des dazugehörigen 95 %-KI zu den Monaten 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48 und dem Studienende<sup>1</sup> sowie, soweit verfügbar, zu anschließenden Monaten.</p> <p>Patienten, die bis zum jeweiligen Datenschnitt nicht gestorben sind, wurden am Datum des letzten Kontaktes zensiert. Patienten, die zu ausstehenden Visiten nicht mehr erschienen (<i>Lost to Follow-Up</i>), wurden zum Datum des letzten Kontaktes zensiert.</p> <p><b><u>Dargestellte Analysen</u></b></p> <p>Hauptanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereigniszeitanalyse des OS mittels Kaplan-Meier-Methode zwischen Einschluss in die Studie bis zum Tod</li> </ul> <p>Die dargestellten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 03.08.2021. In Anhang 4-G werden ergänzend die Analysen des Datenschnitts vom 29.03.2021 für die ITT-Population dargestellt.</p> <p><b><u>Auswertungspopulation</u></b></p> <p>Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.</p>
ReCORD-FL	<p>In der Studie ReCORD-FL ist OS definiert als die Zeit zwischen dem Datum der ersten qualifizierenden Salvage-Therapie und dem Tod.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Die Erhebung des OS fand anhand der Auswertung von Krankenakten von Patienten mit FL aus 10 Zentren in Europa, den USA und Kanada statt. Der Erhebungszeitraum war von 1998 (Erstdiagnose) bis zum Tod, bis zur letzten verfügbaren Nachuntersuchung oder bis zum Studienende im Dezember 2020. Der Beobachtungszeitraum betrug mindestens 24 Monate nach dem Erhalt der ersten Salvage-Therapie oder mindestens 3 Monate bei vorzeitigem Versterben eines Patienten.</p> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Für die Berechnung des OS wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Patienten, die nicht verstorben waren oder bei denen der Tod nicht in der Krankenakte vermerkt war, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Nachuntersuchung zensiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b><u>Dargestellte Analysen</u></b></p> <p><b><u>Hauptanalyse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereigniszeitanalyse des OS mittels Kaplan-Meier-Methode vom Zeitpunkt der Salvage-Therapie bis zum Tod</li> </ul> <p><b><u>Auswertungspopulation:</u></b></p> <p>Die Analyse wird auf Grundlage der Patienten der Studie ReCORD-FL zur Index-Behandlungslinie durchgeführt.</p>
<p>Vergleich ELARA vs. ReCORD-FL</p>	<p>Im Vergleich ELARA vs. ReCORD-FL ist das OS definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bzw. dem Tag bzw. dem Beginn der auf Basis des <i>Propensity Scores</i> ausgewählten Therapielinie bis zum Tod jeglicher Ursache (vgl. ELARA und ReCORD-FL). Patienten, die nicht verstorben sind, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert, an dem der Patient noch lebte.</p> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Die Berechnung des OS wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und der Cox-Regression durchgeführt, wobei ein Gewichtungsfaktor, d. h. die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zur Studie ELARA auf der Grundlage eines <i>Propensity Scores</i> für jeden Patienten berechnet wurde. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde mittels eines gewichteten Kaplan-Meier-Schätzers geschätzt. Die gewichtete Cox-Proportional-Hazard-Regression wurde zur Schätzung der Hazard Ratios verwendet. Das mediane Überleben sowie die entsprechenden Hazard Ratios wurden auf der Grundlage aller Patienten mit einem 95 %-KI nach der Bootstrapping-Methode berechnet.</p> <p><b><u>Dargestellte Analysen</u></b></p> <p><b><u>Hauptanalyse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereigniszeitanalyse des OS mittels Kaplan-Meier-Methode vom Zeitpunkt vom Einschluss in die ELARA-Studie oder dem Tag der auf Basis des <i>Propensity Scores</i> ausgewählten Therapielinie bis zum Tod</li> </ul> <p><b><u>Sensitivitätsanalyse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereigniszeitanalyse des OS mittels Kaplan-Meier-Methode für eine Subpopulation, die alle Patienten mit mindestens einer in Frage kommenden Therapielinie umfasste, die im Jahr 2014 oder später begonnen wurde.</li> <li>• Ereigniszeitanalyse des OS mittels Kaplan-Meier-Methode unter der Berücksichtigung von Patienten mit fehlenden Werten der Variablen „Anzahl der beteiligten Lymphknoten bei Beginn der Behandlung“ und „Krankheitsstadium bei initialer Diagnose“: <i>Worst-Case</i>-Analyse.</li> </ul> <p><b><u>Auswertungspopulation:</u></b></p> <p>Die Analyse wurde auf Grundlage der gewichteten Patientenpopulation der Studie ReCORD-FL zur selektierten Therapielinie (es wurden nur Patienten mit vollständigen Daten zu den für die Adjustierung verwendeten Variablen berücksichtigt) und der ITC-Population der Studie ELARA durchgeführt.</p>
<p>ITC: Indirekter Vergleich (<i>Indirect Treatment Comparison</i>), ITT: Behandlungsabsicht (<i>Intention to Treat</i>); KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)</p> <p><sup>1</sup>Als Studienende ist der Zeitpunkt der Monat-60-Visite oder das frühzeitige Ausscheiden aus der Studie definiert.</p>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,*



*gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Da es sich bei den Studien ELARA und ReCORD-FL um nicht kontrollierte Studien handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht angezeigt und wird auch nicht für die einzelnen Endpunkte vorgenommen (Abschnitt 4.2.4). Für die Endpunkte, die in dem adjustierten indirekten Vergleich analysiert wurden, ist dies allerdings möglich und das Verzerrungspotenzial wird auch auf Endpunktebene bewertet (Tabelle 4-53).

Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) aus dem indirekten Vergleich – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
ELARA vs. ReCORD-FL	Nein	Ja	Ja	Ja

Aufgrund der Anwendung geeigneter Adjustierungsmethoden ist für den indirekten Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene anzunehmen. Da der Endpunkt Gesamtüberleben eindeutig zu bestimmen ist und objektiv erhoben wurde, kann eine Verzerrung ausgeschlossen werden, sodass insgesamt von einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse für diesen Endpunkt auszugehen 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.*

**Ergebnisse der Studie ELARA**Tabelle 4-54: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 98
<b>Ereignisse – n/N (%)</b>	
Anzahl	10/98 (10,2)
<b>Zensierungen – n/N (%)</b>	
Lebend, laufende Studienteilnahme	74/98 (75,5)
Lost to follow-up	14/98 (14,3)
<b>Beobachtungsdauer – Monate</b>	
Maximum	30,65
Median	19,50
<b>Perzentile<sup>1</sup> der Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] – Monate</b>	
25 %	30,7 [25,4; N.E.]
50 %	30,7 [N.E.; N.E.]
75 %	30,7 [N.E.; N.E.]
<b>Überlebensrate (%) [95 %-KI]<sup>2</sup></b>	
Monat 3	100,0 [100,0; 100,0]
Monat 6	100,0 [100,0; 100,0]
Monat 9	98,9 [92,6; 99,8]
Monat 12	96,7 [90,1; 98,9]
Monat 15	94,4 [87,2; 97,6]
Monat 18	93,2 [85,5; 96,9]
Monat 21	91,5 [82,9; 95,9]
Monat 24	89,0 [78,3; 94,6]
Monat 27	81,6 [59,4; 92,4]
Monat 30	81,6 [59,4; 92,4]
Monat 33	0,0 [N.E.; N.E.]
KI: Konfidenzintervall; N.E.: Nicht schätzbar ( <i>Not Estimable</i> ); OS: Gesamtüberleben ( <i>Overall Survival</i> ) <sup>1</sup> Perzentile mit 95 %-KI wurden mittels der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt. <sup>2</sup> Die Bestimmung der Überlebensraten (Wahrscheinlichkeit eines Patienten zu dem bestimmten Zeitpunkt am Leben zu sein) erfolgte basierend auf den Kaplan-Meier-Schätzern. Für die KI der Kaplan-Meier-Schätzungen wurde die Greenwood-Formel verwendet. Quelle: pr_e2202_t2_1_2	

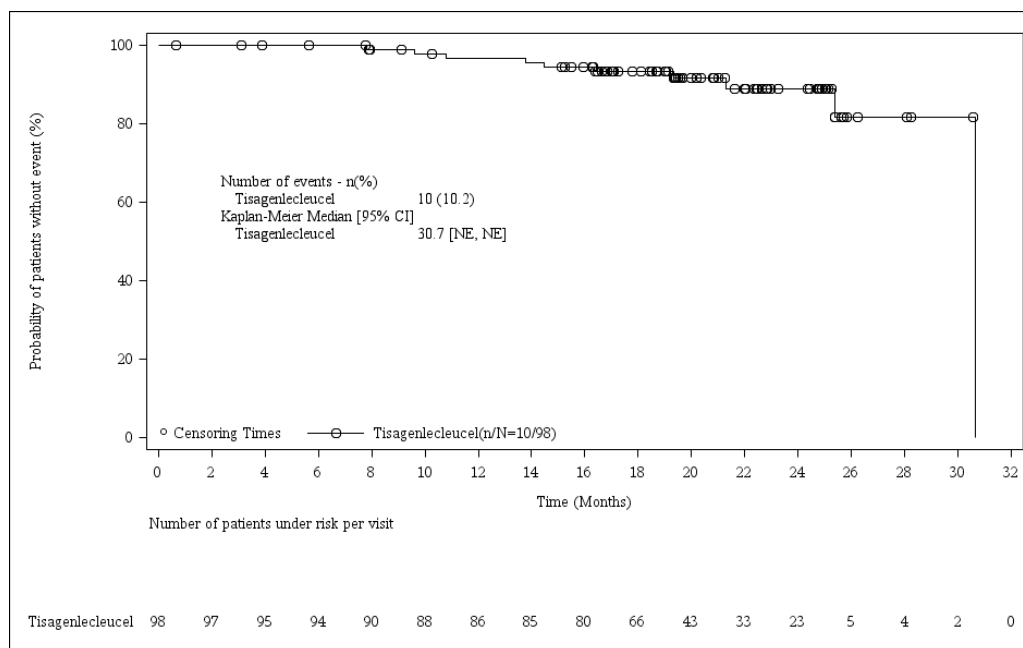


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus der Studie **ELARA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021; 1 Monat = 30,4 Tage)

CI: Konfidenzintervall (*Confidence Interval*); n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: Nicht schätzbar (*Not Estimable*)

Die mediane Beobachtungsdauer des OS in der Studie ELARA betrug 19,5 Monate. Die 30-Monats-Überlebensrate betrug 81,6 % (95 %-KI: [59,4; 92,4]; Tabelle 4-54). Zum Zeitpunkt der Auswertung wurden 88 Patienten zensiert.

Die Perzentile der Kaplan-Meier-Schätzer zum OS liegen bei 30,7 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich zwei Patienten unter Risiko, 74 Patienten wurden aufgrund kürzerer *Follow-up*-Zeit und 14 Patienten aufgrund von *Lost to Follow-up* zensiert. Ein Patient verstarb, wodurch das mediane OS zum Datenschnitt vom 03.08.2021 bei 30,7 Monaten lag (Abbildung 4-10). Im Zeitraum bis zum Datenschnitt vom 03.08.2021 sind 10 Patienten verstorben.

### **Ergebnisse der Studie ReCORD-FL**

Tabelle 4-55: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) aus der Studie **ReCORD-FL** (Index-Linie) – weitere Untersuchungen

	<b>ReCORD-FL<sup>1</sup></b> N = 187
<b>Ereignisse – n/N (%)</b>	
Anzahl	73/187 (39,0)
<b>Zensierungen – n/N (%)</b>	
Lebend, laufende Studienteilnahme	114/187 (61,0)
<b>Gesamtüberleben – Monate</b>	
Median [95 %-KI] <sup>2</sup>	128,0 [78,1, N.E.]

<b>ReCORD-FL<sup>1</sup></b>	
N = 187	
<b>Überlebensrate (%)</b>	
Jahr 1	92,4
Jahr 2	82,2
Jahr 3	75,0
Jahr 4	69,7
Jahr 5	65,2
N.E.: Nicht schätzbar ( <i>Not Estimable</i> ); OS: Gesamtüberleben ( <i>Overall Survival</i> ) <sup>1</sup> Die Daten beruhen auf der Index-Behandlungslinie, die durch die erste qualifizierende Salvage-Therapie nach Erfüllung der Kriterien für rezidiertes / refraktäres FL definiert wird. <sup>2</sup> 95 %-KI der Kaplan-Meier-Schätzungen Quelle: ReCORD-FL <i>Final Study Report</i>	

Tabelle 4-55 zeigt die Ergebnisse des OS der Patienten der Studie **ReCORD-FL** vom Beginn der Index-Linie. In der Studie verstarben 39,0 % der Patienten. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach der Index-Behandlungslinie beträgt 65,2 % (Abbildung 4-11).

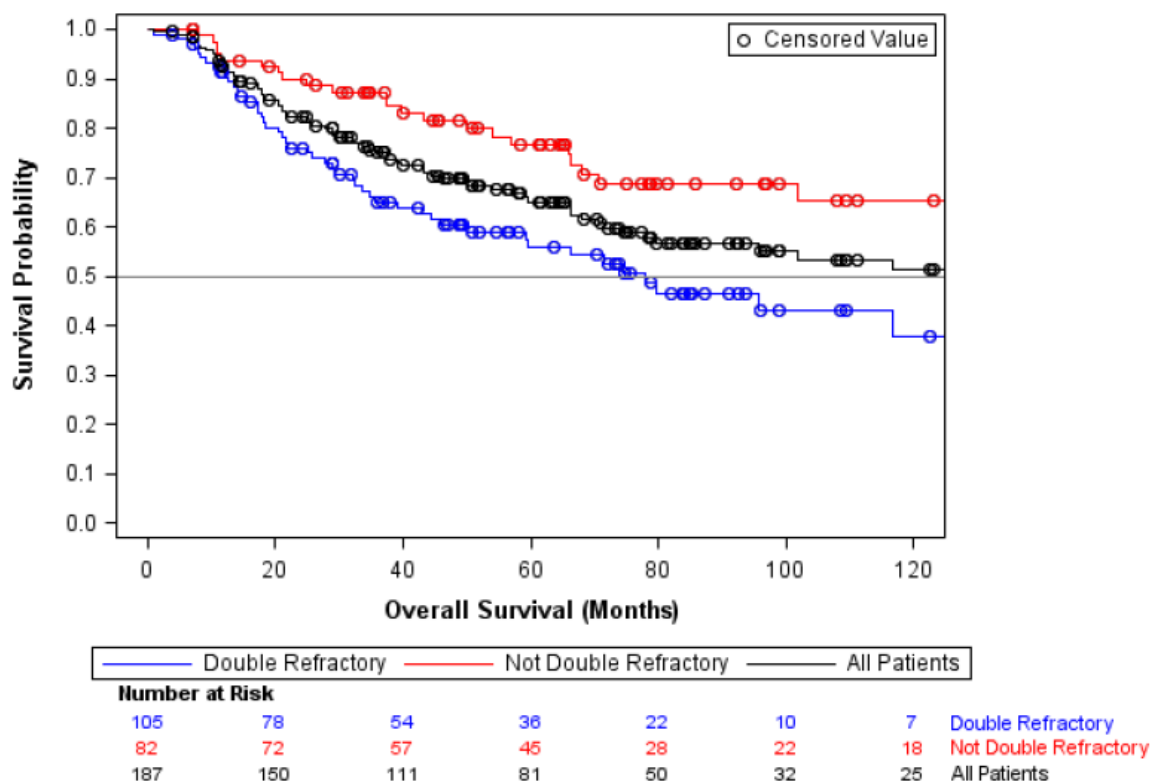


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus der Studie **ReCORD-FL** – weitere Untersuchungen (Patienten zur Index-Therapielinie)  
 Neben dem OS für alle Patienten der Studie ReCORD-FL (schwarz) ist auch das OS für zweifach refraktäre Patienten (blau) und nicht zweifach refraktäre Patienten (rot) dargestellt.

*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.*

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

**Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studien ELARA und ReCORD-FL**Tabelle 4-56: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) aus dem indirekten Vergleich der Studien **ELARA** und **ReCORD-FL** – weitere Untersuchungen

	<b>ELARA<sup>1</sup></b> N = 97	<b>ReCORD-FL<sup>2</sup></b> N = 99
<b>Ereignisse – n (%)</b>		
Anzahl	8/97 (8,3)	31,3/99 (32,3)
<b>Gesamtüberleben – Monate</b>		
Median [95 %-KI]	N.E.	N.E.
<b>Überlebensrate (%) [95 %-KI]<sup>3</sup></b>		
Monat 6	100,0 [100,0; 100,0]	85,6 [78,3; 93,7]
Monat 12	96,7 [93,0; 100,0]	71,7 [62,6; 82,2]
Monat 18	93,2 [88,0; 98,6]	65,8 [56,1; 77,2]
Monat 24	89,0 [81,7; 97,0]	64,8 [55,0; 76,2]
<b>Cox-Proportional-Hazard-Modell<sup>4</sup></b>		
HR [95 %-KI]		0,21 [0,10; 0,45]
<p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; N.E.: Nicht schätzbar (<i>Not Estimable</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)</p> <p><sup>1</sup>ITC-Population: Entspricht der ITT-Population der Studie ELARA mit Ausnahme eines Patienten, der aufgrund von fehlenden Angaben zum Krankheitsstadium nicht für das Analyseset des indirekten Vergleichs berücksichtigt wurde.</p> <p><sup>2</sup>Der indirekte Vergleich mit der einarmigen Studie ELARA wurde anhand der gewichteten Patientenpopulation der Studie ReCORD-FL durchgeführt. Hierfür wurde für die Patienten der Studie ReCORD-FL der <i>Propensity Score</i> berechnet. Zusätzlich wurde zur Schätzung des Behandlungseffekts eine Wahrscheinlichkeitsgewichtung (auf Basis der Odds des <i>Propensity Scores</i>) angewendet, um potenzielle Störfaktoren in den Patientencharakteristika auszugleichen und die Ähnlichkeit der Patientencharakteristika zu der Studie ELARA zu gewährleisten. Der Stichprobenumfang umfasste nach Gewichtung 99 Patienten und der effektive Stichprobenumfang beinhaltete 95 Patienten.</p> <p><sup>3</sup>Die Bestimmung der Überlebensrate (Wahrscheinlichkeit eines Patienten zu dem bestimmten Zeitpunkt am Leben zu sein) erfolgte basierend auf gewichteten Kaplan-Meier-Schätzern einschließlich 95 %-KI nach der Bootstrapping-Methode.</p> <p><sup>4</sup>Zur Berechnung des HR wurde eine gewichtete Cox-Proportional-Hazard-Regression herangezogen. Das OS wurde mit Bezug auf den Studienbeitritt / Behandlungsbeginn berechnet. Die Kaplan-Meier- und Cox-Regressionsergebnisse basieren auf Überlebensdaten innerhalb der ersten 24 Monate (Patienten mit Daten zum Überleben nach 24 Monaten wurden zu Monat 24 zensiert). Der Kaplan-Meier-Plot stellt die Analyse ohne Zensierung zu Monat 24 dar.</p> <p>Quelle: ITC_ReCORD vs. ELARA</p>		

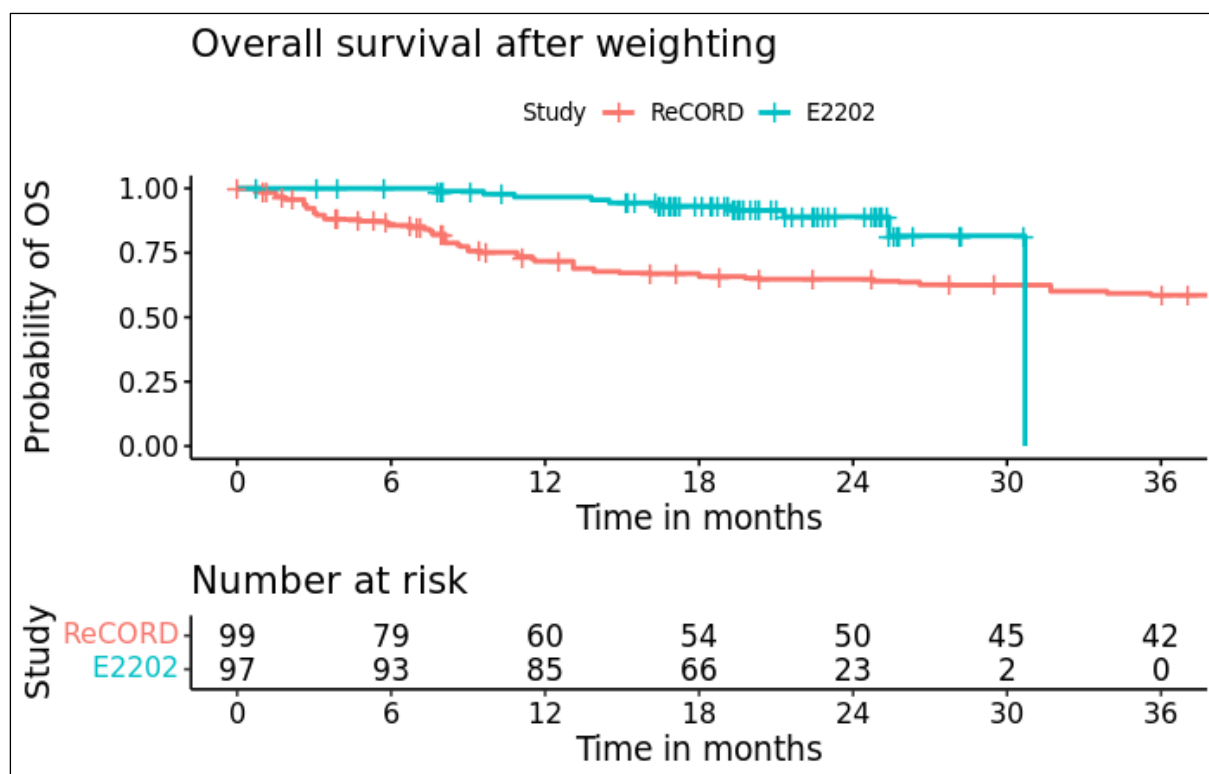


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus dem indirekten Vergleich der Studien **ELARA** (E2202) und **ReCORD-FL** (1 Monat = 30,4 Tage). Die Analyse wurde auf Grundlage der gewichteten Patientenpopulation der Studie ReCORD-FL und der ITC-Population der Studie ELARA durchgeführt.

Im indirekten Vergleich der einarmigen Studie ELARA und den Daten aus der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL zeigt sich hinsichtlich des OS eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Tisagenlecleucel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abbildung 4-12). Die 24-Monats-Überlebensrate nach der Behandlung mit Tisagenlecleucel beträgt 89,0 % (95 %-KI: [81,7; 97,0]). Im Gegensatz dazu beträgt der Kaplan-Meier-Schätzer zum selben Zeitpunkt nur 64,8 % (95 %-KI: [55,0; 76,2]) für Patienten, die mit einer patientenindividuellen Therapie behandelt wurden. Die Behandlung mit Tisagenlecleucel führte somit zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Sterberisikos zu Monat 24 um 79 % (HR = 0,21 (95 %-KI: [0,10; 0,45]; Tabelle 4-56).

Die Sensitivitätsanalyse der Subpopulation mit Therapiebeginn im Jahr 2014 oder später bestätigt den für die Hauptanalyse beobachteten Effekt (HR = 0,33 (95 %-KI: [0,12; 0,87])). Demnach haben weder die Einführung der Lugano-Kriterien noch die Zulassung von Idelalisib einen maßgeblichen Einfluss auf den beobachteten Effekt (Anhang 4-G).

Die *Worst-Case*-Analyse bestätigt den für die Hauptanalyse beobachteten Effekt ebenfalls (HR = 0,23 (95 %-KI: [0,11; 0,50])). Das bedeutet, dass – selbst unter der Annahme der ungünstigsten prognostischen Werte für fehlende Ausgangsvariablen bei Patienten in ReCORD-FL und der besten prognostischen Werte für fehlende Ausgangsvariablen in der

ELARA-Studie – der beobachtete Behandlungsvorteil von Tisagenlecleucel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie bestehen bleibt (Anhang 4-G).

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

An der Studie ELARA waren größtenteils Patienten aus Europa (45,9 %) und den USA (28,6 %) beteiligt. Die eingeschlossenen Patienten waren überwiegend kaukasischer Abstammung (82,7 %). In der Studie ReCORD-FL waren ebenfalls zu einem großen Teil Patienten aus Europa (62,0 %) beteiligt, 13,9 % der Patienten der Studie kamen zudem aus Deutschland. Die Patientencharakteristika der deutschen Patienten sind mit denen der Gesamtpopulation der Studie ReCORD-FL vergleichbar (vgl. Tabelle 4-48). Die übrigen Patienten in der Studie wurden in Studienzentren in den USA und Kanada behandelt. Alle Patienten einschließlich der deutschen Patienten in der ReCORD-FL-Studie erhielten eine hochgradig individualisierte Therapie, die dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Es ist anzunehmen, dass der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar ist.

Einen weiteren Hinweis darauf, dass ein Vergleich der ELARA-Studie mit den Daten der ReCORD-FL-Studie für den deutschen Versorgungskontext relevant ist bietet eine longitudinale Beobachtung des Überlebens einer deutschen FL-Population anhand von einer Analyse von GKV-Routinedaten der LMU München in Kooperation mit dem InGef (Details hierzu sind in Modul 3, Abschnitt 3.2.3 beschrieben). Die in der Routinedaten-Analyse beobachtete Population (GKV-Kohorte) wies zu Beginn des Beobachtungszeitraums eine gesicherte FL-Diagnose auf und wurde über maximal vier Jahre oder bis zum Tod nachverfolgt.

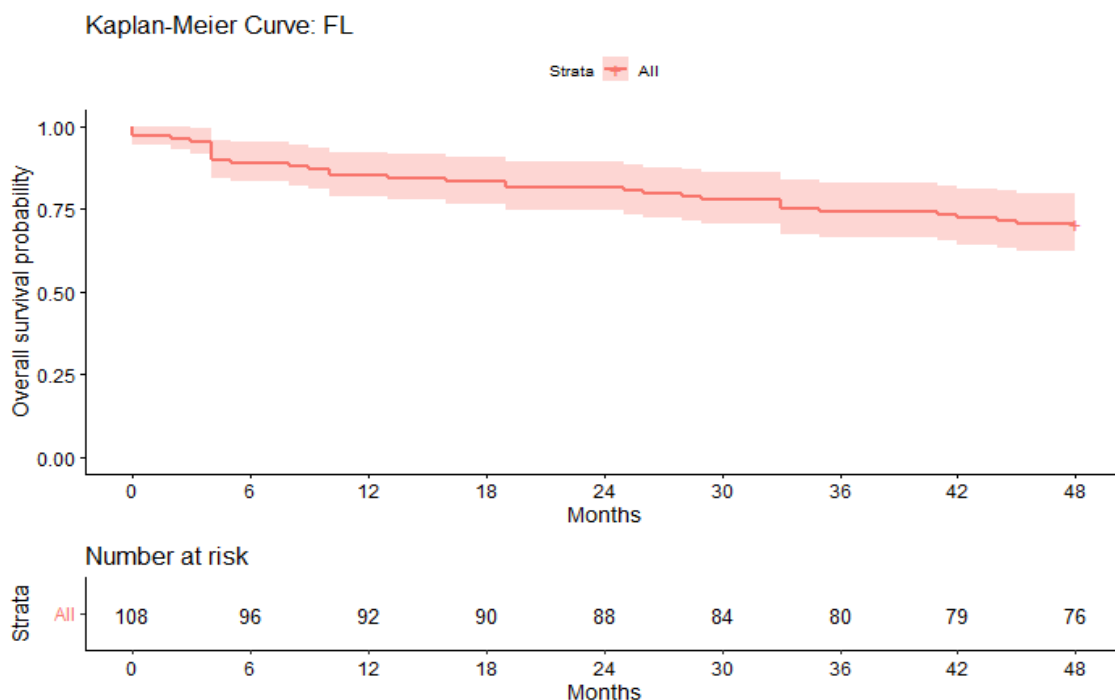


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus der Routinedaten-Analyse deutscher FL-Patienten [65]



Tabelle 57: Geschlechtsverteilung der GKV-Kohorte

Gesamt		Männlich		Weiblich	
N	%	N	%	N	%
108	100,00	52	48,15	56	51,85

Die in der Routinedaten-Analyse beobachtete GKV-Kohorte ist im Hinblick auf die demographischen Angaben mit den in Modul 3 beschriebenen Informationen zum Geschlecht von FL-Patienten in Deutschland des ZfKD vergleichbar. So zeigt sich sowohl in den Daten des ZfKD als auch in der vorliegenden GKV-Kohorte eine annähernde Gleichverteilung der FL-Diagnosen auf Männer und Frauen mit einer leicht höheren Erkrankungsrate bei den Frauen.

Tabelle 58: Altersverteilung der GKV-Kohorte

Altersgruppe	N	%
Patienten gesamt	108	100,00
18-39 Jahre	< 5	-
40-59 Jahre	27	25,00
60-80 Jahre	65	60,19
>80 Jahre	13	12,04

Auch im Hinblick auf das Alter der FL-Patienten sind die demographischen Daten der GKV-Kohorte mit den Ergebnissen anderer Analysen vergleichbar. So wird in der Literatur beschrieben, dass sich ein Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der gesicherten Diagnose bereits in einem fortgeschrittenen Lebensalter ( $\geq 60$  Jahre) befindet und ca. 25 % der Patienten jünger als 40 Jahre sind (vgl. Modul 3). Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt auch die Analyse der GKV-Kohorte, bei der 25% der Patienten zwischen 40 und 59 Jahren sind. Der Großteil (72,23%) der Patienten ist ebenfalls älter als 60 Jahre.

Zum Zeitpunkt von 36 Monaten nach Beginn des Beobachtungszeitraums lag die Überlebenschance dieser deutschen GKV-Kohorte bei ca. 75 % (Abbildung 4-13). In der ReCORD-FL-Gesamtkohorte lag die Rate zu Monat 36 ebenfalls bei 75 % (Tabelle 4-55) und in der für den Vergleich mit der ELARA-Studie adjustierten Population bei 65 % (Tabelle 4-56). Zu beachten ist, dass die deutsche GKV-Kohorte unabhängig von der jeweiligen Therapielinie der eingeschlossenen Patienten beobachtet wurde und nicht zwangsweise den Einschlusskriterien der ELARA- und ReCORD-FL-Studie entsprach. Es ist anzunehmen, dass die deutsche GKV-Kohorte noch in einem teilweise weniger fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung war und vermutlich nicht sämtliche Patienten zur einer Risikogruppe gehörten. Nichtsdestotrotz zeigt die Analyse, dass FL-Patienten im deutschen Versorgungskontext ähnliche Überlebensraten aufweisen, wie die internationale Population der ReCORD-FL-Studie.

Neben der Vergleichbarkeit der Charakteristika der deutschen Patienten der ReCORD-FL-Studie mit denen der Studien-Gesamtpopulation stützt auch der ähnliche Verlauf der Kaplan-

Meier-Kurven zum Gesamtüberleben von Patienten unter patientenindividueller Therapie in ReCORD-FL bzw. in der deutschen GKV-Routineversorgung die Annahme, dass die Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studien ELARA und ReCORD-FL auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

#### 4.3.2.3.3.1.2 Endpunkt Morbidität – 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 4-59: Operationalisierung von Ansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ELARA	<p>Der primäre Endpunkt der Studie ELARA war die <b>Komplettremissionsrate (CRR)</b>, die durch ein unabhängiges Reviewkomitee (IRC) anhand der Lugano-Kriterien bewertet wurde. Die CRR ist definiert als der Anteil an Patienten, deren <b>bestes Gesamtansprechen (BOR)</b> einer <b>Komplettremission (CR)</b> entspricht. Analysezeitraum ist die Zeit zwischen Einschluss in die Studie und Eintreten einer Krankheitsprogression oder dem Start einer neuen Antilymphom-Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>In der Studie ELARA wurden zusätzlich die <b>Gesamtremissionsrate (ORR)</b> und <b>Remissionsdauer (DOR)</b> erhoben. Die ORR ist definiert als der Anteil an Patienten, deren BOR einer CR oder einer partiellen Remission (PR) entspricht. Die DOR wurde für Patienten ausgewertet, deren BOR entweder CR oder PR war und beschreibt damit die Dauer der ORR. Die DOR ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum des ersten dokumentierten Ansprechens auf die Krankheit (CR oder PR) bis zum ersten dokumentierten Krankheitsprogress oder bis zum Tod aufgrund von FL.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Die Erhebung des Ansprechens erfolgte mittels bildgebender Verfahren (PET-CT oder CT/MRT, wobei die erste mittels CT/MRT beobachtete CR mittels PET-CT oder FDG PET bestätigt werden musste). Die erste PET-CT fand innerhalb von 8 Wochen vor der Tisagenlecleucel-Infusion statt.</p> <p>In den Studienvisiten zu den Monaten 3 und 6 (<math>\pm</math> 14 Tage) wurde das Ansprechen verpflichtend mittels PET-CT erhoben, für die Studienvisiten zu den Monaten 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48 und 60 (Studienende<sup>1</sup>) war eine Erhebung mittels CT/MRT vorgesehen. Die Durchführung eines PET-CT war nur zur Bestätigung der erstmaligen CR nötig. Die bildhafte Betrachtung des Ansprechens sollte darüber hinaus innerhalb von 6 Monaten nach der Visite zu Monat 24 wiederholt werden und konnte zusätzlich im Ermessen des Prüfarztes jederzeit bei Verdacht auf eine Krankheitsprogression durchgeführt werden.</p> <p>Als Grundlage der Auswertung der PET-Ergebnisse wurde die standardisierte Deauville Fünf-Punkte-Skala (5PS) verwendet. Für Patienten, bei denen zu Studienbeginn eine Beteiligung des Knochenmarks festgestellt wurde, sollte zusätzlich eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt werden, um die bildhaft ermittelte CRR zu bestätigen.</p> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Für die primäre Analyse wurde die CRR einschließlich dem zweiseitigen, exakten 95 %-KI nach Clopper-Pearson bestimmt, für das der Abdeckungsgrad durch den <math>\alpha</math>-Spending-Ansatz vom Typ O'Brien-Fleming nach Lan-DeMets bestimmt wird, wie er in East 6.3 implementiert ist. Die Robustheit und Konsistenz der primären Analyse der CRR (gemäß IRC-Bewertung) wurde durch die Ergebnisse mehrerer prädefinierter Zusatzanalysen bestätigt. Patienten, bei denen keine Angaben zum Ansprechen vorlagen, wurden für die Analyse der CRR als <i>Non-Responder</i> eingestuft.</p> <p>Die ORR wird einschließlich dem zweiseitigen, exakten 95 %-KI nach Clopper-Pearson angegeben.</p> <p>Die DOR wurde mittels einer Ereigniszeitanalyse nach Kaplan-Meier ausgewertet. Die DOR ist definiert als die Zeit ab dem Datum des ersten dokumentierten Ansprechens auf die Krankheit (CR oder PR) bis zum ersten dokumentierten Krankheitsprogress oder bis zum Tod aufgrund von FL. Wenn es nicht zu einem Fortschreiten der Erkrankung, einer neuen Behandlungslinie oder zum Tod kam oder die Patienten ihre Einverständniserklärung widerrufen haben, sowie bei <i>Lost to Follow-up</i> und wenn eine angemessene Beurteilung nicht mehr möglich war, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beurteilung zensiert. Tod durch andere Gründe</p>

außer dem FL wird als konkurrierendes Risiko betrachtet. Patienten, bei denen ein solches Ereignis auftrat, wurden zu der letzten Visite mit einer CR oder PR zensiert.

#### Dargestellte Analysen

##### Hauptanalyse:

- CRR einschließlich zweiseitigem, exaktem 95 %-KI nach Clopper-Pearson

##### Zusatzanalyse:

- ORR einschließlich zweiseitigem, exaktem 95 %-KI nach Clopper-Pearson

##### Sensitivitätsanalyse:

- Lokale Bewertung der CRR und ORR einschließlich zweiseitigem, exaktem 95 %-KI nach Clopper-Pearson

##### Ereigniszeitanalyse:

- Ereigniszeitanalyse der DOR für Patienten mit einer CR oder PR wurde mittels Kaplan-Meier-Methode vom Zeitpunkt ab dem Datum des ersten dokumentierten Ansprechens auf die Krankheit (CR oder PR) bis zum ersten dokumentierten Krankheitsprogress oder bis zum Tod aufgrund von FL
- Ereigniszeitanalyse der DOR für Patienten mit einer CR oder PR nach lokaler Bewertung wurde mittels Kaplan-Meier-Methode vom Zeitpunkt zwischen Einschluss in die Studie bis zum Verlust der CR ausgewertet (Die Kaplan-Meier-Plots der lokalen Bewertung befinden sich in Anhang 4-G).

Die dargestellten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 03.08.2021. In Anhang 4-G werden ergänzend die Analysen des Datenschnitt vom 29.03.2021 dargestellt.

#### Auswertungspopulation

Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

ReCORD-  
FL

In der Studie ReCORD-FL ist die CRR definiert als der Anteil an Patienten, deren **bestes vom Arzt dokumentiertes Gesamtansprechen (BOR)** einer **Komplettremission (CR)** entspricht. Die **ORR** ist definiert als der Anteil an Patienten, deren BOR einer CR oder einer partiellen Remission (PR) entspricht

#### Erhebung

Die Erhebung des Ansprechens fand anhand der Auswertung von Krankenakten von Patienten mit FL aus 10 Zentren in Europa, den USA und Kanada statt. Der Erhebungszeitraum war von 1998 (Erstdiagnose) bis zum Tod, der letzten verfügbaren Nachuntersuchung oder Dezember 2020. Der Beobachtungszeitraum betrug mindestens 24 Monate nach dem Erhalt der ersten Salvage-Therapie oder mindestens 3 Monate bei vorzeitigem Versterben eines Patienten.

#### Analyse

Die Analyse des Ansprechens erfolgte deskriptiv durch die Darstellung von Mittelwerten, 95 %-KI, Medianen und SD. Die Häufigkeitsverteilungen wurden ebenfalls deskriptiv zusammengefasst.

#### Dargestellte Analysen

##### Hauptanalyse:

- CRR einschließlich 95 %-KI nach der Bootstrapping-Methode

##### Zusatzanalyse:

- ORR einschließlich 95 %-KI nach der Bootstrapping-Methode

#### Auswertungspopulation:

Die Analyse wird auf Grundlage der Patienten der Studie ReCORD-FL zur Index-Behandlungslinie durchgeführt.

<p>Vergleich ELARA vs. ReCORD- FL</p>	<p>Die Definition der CRR und ORR im indirekten Vergleich entspricht der Definition in den Studien ELARA und ReCORD-FL.</p> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Ausgewertet wurde der gewichtete Anteil der Patienten, die eine CR bzw. eine CR oder PR vor dem Fortschreiten der Krankheit oder dem Beginn einer neuen Antilymphom-Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt, erreicht hatten. 95 %-KI wurden nach der Bootstrapping-Methode berechnet. Patienten mit unbekanntem klinischem Ansprechen wurden als <i>Non-Responder</i> eingestuft.</p> <p><b><u>Dargestellte Analysen</u></b></p> <p><b><u>Hauptanalyse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRR einschließlich 95 %-KI nach der Bootstrapping-Methode</li> </ul> <p><b><u>Zusatzanalyse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR einschließlich 95 %-KI nach der Bootstrapping-Methode</li> </ul> <p><b><u>Sensitivitätsanalyse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse des CRR und ORR, einschließlich 95 %-KI nach der Bootstrapping-Methode, für eine Subpopulation, die alle Patienten mit mindestens einer in Frage kommenden Therapielinie umfasste, die im Jahr 2014 oder später begonnen wurde.</li> <li>• Analyse des CRR und ORR, einschließlich 95 %-KI nach der Bootstrapping-Methode, unter Berücksichtigung von Patienten mit fehlenden Werten der Variablen „Anzahl der beteiligten Lymphknoten bei Beginn der Behandlung“ und „Krankheitsstadium bei initialer Diagnose“: <i>Worst-Case-Analyse</i>.</li> </ul> <p><b><u>Auswertungspopulation:</u></b></p> <p>Die Analyse wurde auf Grundlage der gewichteten Patientenpopulation der Studie ReCORD-FL (es wurden nur Patienten mit vollständigen Daten zu den für die Adjustierung verwendeten Variablen berücksichtigt) und der ITC-Population der Studie ELARA durchgeführt.</p>
<p>BOR: Beste Gesamtansprechen (<i>Best Overall Response</i>); CR: Komplettremission (<i>Complete Remission</i>); CRR: Komplettremissionsrate (<i>Complete Remission Rate</i>); CT: Computertomographie; DOR: Remissionsdauer (<i>Duration of Response</i>); FDG PET: Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissionstomographie; HSCT: Stammzelltransplantation; IRC: unabhängiges Reviewkomitee (<i>Independent Review Committee</i>); ITC: Indirekter Vergleich (<i>Indirect Treatment Comparison</i>); KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; ORR: Gesamtremissionsrate (<i>Overall Remission Rate</i>); PET-CT: Positronen-Emissionstomographie/Computertomographie; 5PS: Fünf-Punkte-Skala; PD: progrediente Erkrankung (<i>Progressive Disease</i>); PR: Partielle Remission (<i>Partial Remission</i>); SD: stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>)  <sup>1</sup>Als Studienende ist der Zeitpunkt der Monat-60-Visite oder das frühzeitige Ausscheiden aus der Studie definiert.</p>	

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

Da es sich bei den Studien ELARA und ReCORD-FL um nicht kontrollierte Studien handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht angezeigt und wird auch nicht für die einzelnen Endpunkte vorgenommen (Abschnitt 4.2.4). Für die Endpunkte, die in dem adjustierten indirekten Vergleich analysiert wurden, ist dies allerdings möglich und das Verzerrungspotenzial wird auch auf Endpunktebene bewertet (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Morbidität – Ansprechen aus dem indirekten Vergleich – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
ELARA vs. ReCORD-FL	Nein	Ja	Ja	Nein

Durch geeignete Adjustierungsmethoden im indirekten Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL ist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene anzunehmen. Da es sich bei ReCORD-FL um eine retrospektive Studie handelt, wurden den Ärzten keine vorgegebenen Kriterien für die Beurteilung des Ansprechens auferlegt, und die Beurteilung anhand von Scans war keine Routine in der klinischen Praxis. In dieser Studie wurde das Ansprechen (CR/PR) daher speziell als der Anteil der Patienten mit einem vom Arzt dokumentierten besten Gesamtansprechen von CR/PR definiert. In 79,1% der Patienten wurde das Ansprechen auf Basis von radiographischer Bildgebung erhoben. Da der Endpunkt Ansprechen in den Studien ELARA und ReCORD-FL unterschiedlich erhoben wurde, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

*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.*

### **Ergebnisse der Studie ELARA**

#### **Hauptanalysen**

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Hauptanalyse zum Endpunkt Ansprechen aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel N = 98	Tisagenlecleucel N = 98
<b>Komplettremissionsrate (CRR) [95 %-KI]<sup>1</sup></b>		
	<b>IRC-Bewertung</b>	<b>Lokale Bewertung</b>
n/N	67/98	70/98
% [95 %-KI] <sup>1</sup>	68,4 [58,2; 77,4]	71,4 [61,4; 80,1]
CR: Komplettremission ( <i>Complete Remission</i> ); CRR: Komplettremissionsrate ( <i>Complete Remission Rate</i> ); IRC: unabhängiges Reviewkomitee ( <i>Independent Review Committee</i> )		
<sup>1</sup> Exaktes 95 %-KI nach Clopper-Pearson		
Quelle: pr_e2202_t2_1_4		

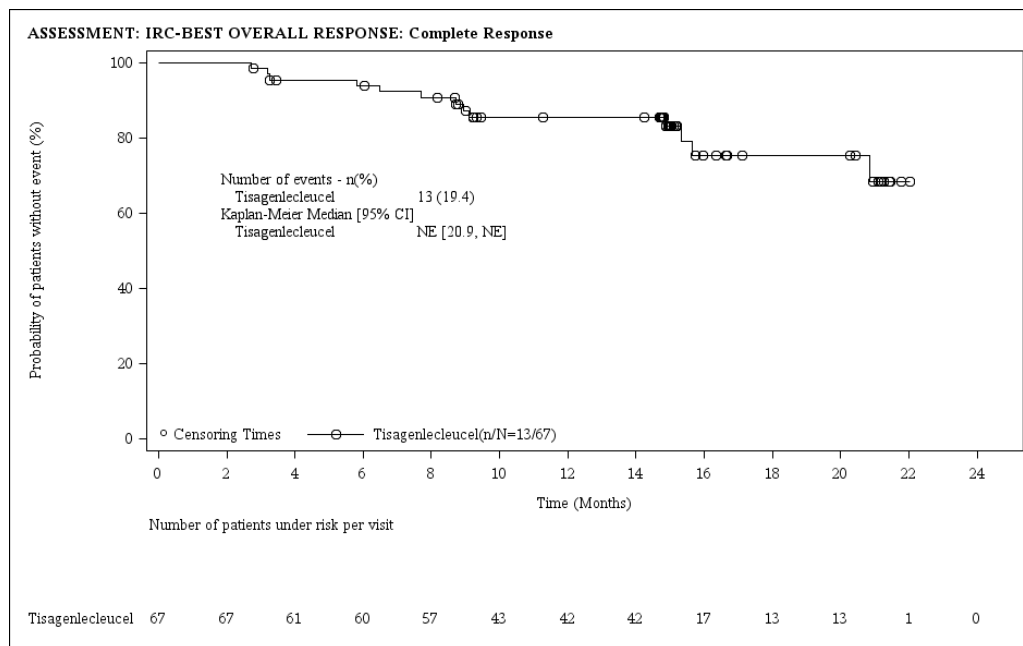


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Remissionsdauer bei Patienten mit einer Komplettremission (CR) nach Bewertung durch das IRC aus der Studie **ELARA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021; 1 Monat = 30,4 Tage)

CI: *Confidence Intervall* (Konfidenzintervall); IRC: unabhängiges Reviewkomitee, (*Independent Review Committee*); n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: Nicht schätzbar (*Not Estimable*)

Die Kaplan-Meier-Plots der Sensitivitätsanalyse „lokale Bewertung“ befinden sich in Anhang 4-G.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03.08.2021 hatten nach Beurteilung des IRC 67 Patienten in der Studie ELARA nach Tisagenlecleucel-Infusion eine CR erreicht. Damit betrug die CRR in der Studie ELARA zu diesem Zeitpunkt 68,4 % (95 %-KI: [58,2; 77,4]). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der lokalen Bewertung bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (Tabelle 4-61).

Wenn Patienten in ELARA eine CR erreichten, war das Ansprechen langanhaltend: Bei 75 % der Patienten dauerte die CR über einen Zeitraum von mindestens 20,9 Monaten an (Tabelle 4-63). Die mediane Remissionsdauer wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03.08.2021 nicht erreicht (Abbildung 4-14).

### Zusatzanalysen

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Zusatzanalysen zum Endpunkt Ansprechen aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel N = 98	Tisagenlecleucel N = 98
<b>Rate der Gesamtremission (ORR) – n/N, % [95 %-KI]<sup>1</sup></b>		
	<b>IRC-Bewertung</b>	<b>Lokale Bewertung</b>
CR oder PR	84/98 85,7 [77,2; 92,0]	88/98 89,8 [82,0; 95,0]

<b>Bestes Gesamtansprechen (BOR) – n/N (%)</b>		
	<b>IRC-Bewertung</b>	<b>Lokale Bewertung</b>
PR	17/98 (17,4)	18/98 (18,4)
SD	3/98 (3,1)	3/98 (3,1)
PD	9/98 (9,2)	6/98 (6,1)
Unbekannt	2/98 (2,0)	1/98 (1,02)

BOR: bestes Gesamtansprechen (*Best Overall Response*); CR: Komplettremission (*Complete Remission*);  
 IRC: unabhängiges Reviewkomitee, (*Independent Review Committee*); KI: Konfidenzintervall; PD:  
 progrediente Erkrankung (*Progressive Disease*); PR: Partielle Remission (*Partial Remission*); SD: stabile  
 Erkrankung (*Stable Disease*)  
<sup>1</sup>Exaktes 95 %-KI nach Clopper-Pearson  
 Quelle: pr\_e2202\_t2\_1\_4

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03.08.2021 hatten nach Beurteilung des IRC 84 Patienten in der Studie ELARA nach Tisagenlecleucel-Infusion eine CR oder PR erreicht. Damit betrug die ORR in der Studie ELARA zu diesem Zeitpunkt 85,7 % (95 %-KI: [77,2; 92,0]). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der lokalen Bewertung bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (Tabelle 4-62).

Tabelle 4-63: Ergebnisse zum Endpunkt Remissionsdauer aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	<b>Tisagenlecleucel N = 98</b>	<b>Tisagenlecleucel N = 98</b>
	<b>IRC-Bewertung</b>	<b>Lokale Bewertung</b>
<b>Remissionsdauer (DOR) BOR von CR oder PR</b>		
Ereignisse/Responder (n (%))	25/84 (29,8)	26/88 (29,5)
	<b>IRC-Bewertung</b>	<b>Lokale Bewertung</b>
<b>Zensierungen – n/N (%)</b>		
Lebend, laufende Studienteilnahme	53/84 (63,1)	55/88 (62,5)
<i>Lost to follow-up</i>	1/84 (1,2)	1/88 (1,1)
Anti-Lymphom-Therapie (einschließlich HSCT)	1/84 (1,2)	2/88 (2,3)
Rücknahme der Einverständniserklärung	1/84 (1,2)	1/88 (1,1)
Tod aus einem anderen Grund als der zugrunde liegenden Erkrankung	3/84 (3,6)	3/88 (3,4)
	<b>IRC-Bewertung</b>	<b>Lokale Bewertung</b>
<b>Perzentile<sup>1</sup> der Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] – Monate</b>		
25 %	9,1 [3,7; 20,9]	9,2 [3,4; 15,6]
50 %	N.E. [20,9; N.E.]	N.E. [15,6; N.E.]
75 %	N.E. [N.E.; N.E.]	N.E. [N.E.; N.E.]
	<b>IRC-Bewertung</b>	<b>Lokale Bewertung</b>
<b>Remissionsdauer (DOR) BOR von CR</b>		
Ereignisse (n (%))	13/67 (19,4)	14/70 (20,0)



	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 98	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 98
	<b>IRC-Bewertung</b>	<b>Lokale Bewertung</b>
<b>Zensierungen – n/N (%)</b>		
Lebend, laufende Studienteilnahme	50/67 (74,6)	52/70 (74,3)
<i>Lost to follow-up</i>	1/67 (1,5)	1/70 (1,4)
Anti-Lymphom-Therapie (einschließlich HSCT)	0/67 (0,0)	0/70 (0,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	0/67 (0,0)	0/70 (0,0)
Tod aus einem anderen Grund als der zugrunde liegenden Erkrankung	3/67 (4,5)	3/70 (4,3)
	<b>IRC-Bewertung</b>	<b>Lokale Bewertung</b>
<b>Perzentile<sup>1</sup> der Kaplan-Meier Schätzer [95 %-KI] – Monate</b>		
25 %	20,9 [9,1, NE]	15,6 [9,2; N.E.]
50 %	N.E. [20,9; N.E.]	N.E. [20,9; N.E.]
75 %	N.E. [N.E.; N.E.]	N.E. [N.E.; N.E.]
	<b>IRC-Bewertung</b>	<b>Lokale Bewertung</b>
<b>Remissionsdauer (DOR) BOR von PR</b>		
Ereignisse/ <i>Responder</i> (n (%))	12/17 (70,6)	12/18 (66,7)
	<b>IRC-Bewertung</b>	<b>Lokale Bewertung</b>
<b>Zensierungen – n/N (%)</b>		
Lebend, laufende Studienteilnahme	3/17 (17,6)	3/18 (16,7)
<i>Lost to follow-up</i>	0/17 (0,0)	0/18 (0,0)
Anti-Lymphom-Therapie (einschließlich HSCT)	1/17 (5,9)	2/18 (11,1)
Rücknahme der Einverständniserklärung	1/17 (5,9)	1/18 (5,6)
Tod aus einem anderen Grund als der zugrunde liegenden Erkrankung	0/17 (0,0)	0/18 (0,0)
	<b>IRC-Bewertung</b>	<b>Lokale Bewertung</b>
<b>Perzentile<sup>1</sup> der Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] – Monate</b>		
25 % [95 %-KI] Perzentil <sup>1</sup>	2,3 [1,4, 3,0]	2,7 [1,0, 3,0]
50 % [95 %-KI] Perzentil <sup>1</sup>	3,3 [2,2, 4,3]	3,1 [2,2, 4,3]
75 % [95 %-KI] Perzentil <sup>1</sup>	4,3 [3,0, N.E.]	4,3 [3,1, N.E.]
	<b>IRC-Bewertung</b>	<b>Lokale Bewertung</b>
	<b>Lokale Bewertung</b>	<b>IRC-Bewertung</b>
<b>Ereignisfreie Rate BOR von CR oder PR (%) [95 %-KI]<sup>2</sup></b>		
Monat 3	91,4 [82,9; 95,8]	91,7 [83,4; 96,0]
Monat 6	81,3 [70,9; 88,3]	80,9 [70,7; 87,8]
Monat 9	75,9 [64,8; 83,9]	76,9 [66,2; 84,6]
Monat 12	72,9 [61,4; 81,5]	74,1 [63,0; 82,3]
Monat 15	70,9 [58,9; 79,9]	72,5 [61,2; 81,0]
Monat 18	64,4 [50,1; 75,6]	63,4 [49,1; 74,8]
Monat 21	58,6 [41,1; 72,5]	58,2 [41,3; 71,7]

	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 98	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 98
Monat 24	N.E. [N.E.; N.E.]	N.E. [N.E.; N.E.]
<b>Ereignisfreie Rate BOR von CR (%) [95 %-KI]<sup>2</sup></b>		
Monat 3	98,5 [89,9; 99,8]	98,6 [90,3; 99,8]
Monat 6	93,9 [84,6; 97,7]	92,8 [83,5; 96,9]
Monat 9	87,4 [76,3; 93,5]	88,0 [77,4; 93,8]
Monat 12	85,6 [74,1; 92,3]	84,7 [73,4; 91,5]
Monat 15	83,2 [70,7; 90,7]	84,7 [73,4; 91,5]
Monat 18	75,3 [58,4; 86,0]	73,7 [56,7; 84,8]
Monat 21	68,4 [47,1; 82,6]	67,0 [45,9; 81,3]
Monat 24	N.E. [N.E.; N.E.]	N.E. [N.E.; N.E.]
<b>Ereignisfreie Rate BOR von PR (%) [95 %-KI]<sup>2</sup></b>		
Monat 3	59,3 [30,7; 79,3]	60,0 [31,8; 79,7]
Monat 6	22,2 [5,5; 45,9]	23,3 [5,9; 47,3]
Monat 9	22,2 [5,5; 45,9]	23,3 [5,9; 47,3]
Monat 12	14,8 [2,4; 37,5]	23,3 [5,9; 47,3]
Monat 15	14,8 [2,4; 37,5]	11,7 [0,9; 37,6]
Monat 18	14,8 [2,4; 37,5]	11,7 [0,9; 37,6]
Monat 21	N.E. [N.E.; N.E.]	11,7 [0,9; 37,6]
Monat 24	N.E. [N.E.; N.E.]	N.E. [N.E.; N.E.]
BOR: bestes Gesamtansprechen ( <i>Best Overall Response</i> ); CR: Komplettremission ( <i>Complete Remission</i> ); DOR: Remissionsdauer ( <i>Duration of Response</i> ) IRC: unabhängiges Reviewkomitee, ( <i>Independent Review Committee</i> ); KI: Konfidenzintervall; N.E.: Nicht schätzbar ( <i>Not Estimable</i> ); PR: Partielle Remission ( <i>Partial Remission</i> ) <sup>1</sup> Perzentile mit 95 %-KI werden mittels der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt. <sup>2</sup> Die Bestimmung der Ereignisfreiheit erfolgte basierend auf den Kaplan-Meier-Plots. Für die KI der Kaplan- Meier-Schätzer wurde die Greenwood-Formel verwendet Quelle: pr_e2202_t2_1_6		

Für Patienten, deren bestes Ansprechen (BOR) eine CR oder PR war, wurde die mediane Remissionsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03.08.2021 nicht erreicht (Abbildung 4-16). Die Wahrscheinlichkeit für 9 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion in Remission zu verbleiben betrug 75,9 % (95 %-KI: [64,8; 83,9]) nach IRC Bewertung. (Abbildung 4-15, Tabelle 4-63).

Patienten, die als bestes Gesamtansprechen (BOR) eine CR aufwiesen, hatten eine Wahrscheinlichkeit von 87,4 % in den ersten 9 Monaten in Remission zu verbleiben (95 %-KI: [76,3; 93,5]). Patienten, die als BOR ein PR erreichten, hatten hingegen nur eine Wahrscheinlichkeit von 22,2 % bis Monat 9 nach Tisagenlecleucel-Infusion ereignisfrei zu verbleiben (95 %-KI: [5,5; 45,9]). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der lokalen Bewertung bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (Tabelle 4-63). Die mediane DOR wurde in dem Zeitraum des Datenschnitts vom 03.08.2021 nicht erreicht.

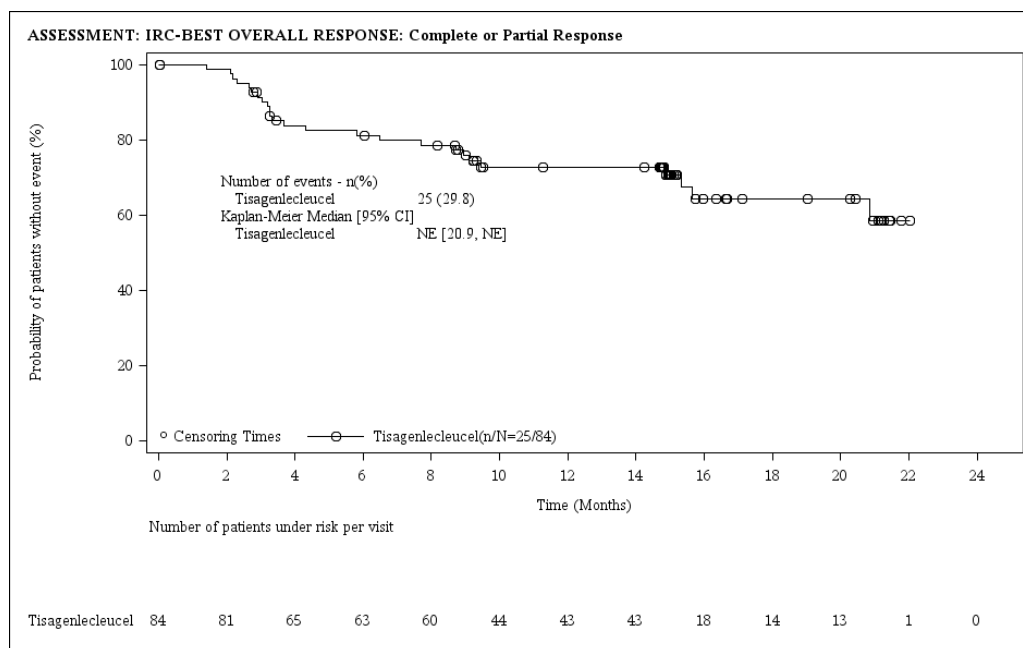


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Remissionsdauer bei Patienten mit einer Komplettremission oder partiellen Remission (CR oder PR) nach Bewertung durch das IRC aus der Studie **ELARA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021; 1 Monat = 30,4 Tage)

CI: *Confidence Intervall* (Konfidenzintervall); IRC: unabhängiges Reviewkomitee, (*Independent Review Committee*); n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: Nicht schätzbar (*Not Estimable*)

Die Kaplan-Meier-Plots der Sensitivitätsanalyse „lokale Bewertung“ befinden sich in Anhang 4-G.

### Ergebnisse der Studie **ReCORD-FL**

Tabelle 4-64: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Ansprechen aus der Studie **ReCORD-FL** (Index-Linie) – weitere Untersuchungen

	<b>ReCORD-FL<sup>1</sup></b> N = 187
<b>Ansprechen – n/N (%)</b>	
CR	73/187 (39,0)
CR oder PR	132/187 (70,6)
CR: Komplettremission ( <i>Complete Remission</i> ); KI: Konfidenzintervall; N.E.: Nicht schätzbar ( <i>Not Estimable</i> ); PR: Partielle Remission ( <i>Partial Remission</i> )	
<sup>1</sup> Die Daten beruhen auf der Index-Behandlungslinie, die durch die erste qualifizierende Salvage-Behandlung nach Erfüllung der Kriterien für rezidierte/refraktäre FL definiert wird.	
Quelle: ReCORD-FL <i>Final Study Report</i>	

Tabelle 4-64 zeigt die Ergebnisse des Ansprechens der Patienten der Studie ReCORD-FL auf die Index-Therapielinie. Im Auswertungszeitraum erreichten 39,0 % der Patienten in der Studie eine CR und 70,6 % eine CR oder PR. Für Patienten, deren Index-Therapielinie die dritte Therapielinie seit FL-Diagnose darstellte, wurde eine CR bei 40,7 % der Patienten erreicht. Hingegen erreichten nur 32,4 % der Patienten eine CR, deren Index-Therapielinie bereits die vierte oder höhere Therapielinie darstellte.

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.

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

### Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studie ELARA und der Studie ReCORD-FL

Tabelle 4-65: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Ansprechen aus dem indirekten Vergleich der Studien **ELARA** und **ReCORD-FL** – weitere Untersuchungen

	ELARA <sup>1</sup> N = 97	ReCORD-FL <sup>2</sup> N = 99
<b>Rate des Ansprechens – % [95 %-KI]<sup>3</sup></b>		
CR	69,1 [59,9; 78,3]	37,3 [26,2; 48,5]
CR oder PR	85,6 [78,5; 92,6]	63,6 [52,3; 74,9]
<b>Absolute Risikoreduktion – % [95 %-KI]<sup>3</sup></b>		
CR		31,7 [18,2; 45,2]
CR oder PR		22,0 [9,3; 34,6]
CR: Komplettremission ( <i>Complete Remission</i> ); KI: Konfidenzintervall; N.E.: Nicht schätzbar ( <i>Not Estimable</i> ); PR: Partielle Remission ( <i>Partial Remission</i> ) <sup>1</sup> ITC-Population: Entspricht der ITT-Population der Studie ELARA mit Ausnahme von einem Patienten, der aufgrund von fehlenden Angaben zum Krankheitsstadium nicht für das Analyseset für den indirekten Vergleich berücksichtigt werden konnte. <sup>2</sup> Der indirekte Vergleich mit der einarmigen Studie ELARA wurde anhand der gewichteten Patientenpopulation der Studie ReCORD-FL durchgeführt. Der <i>Propensity Score</i> wurde für die Patienten der Studie ReCORD-FL berechnet, zusätzlich wurde zur Schätzung des Behandlungseffekts eine Wahrscheinlichkeitsgewichtung (auf Basis der Odds des <i>Propensity Score</i> ) angewendet, um potenzielle Störfaktoren in den Patientencharakteristika auszugleichen und die Ähnlichkeit der Patientencharakteristika zu der Studie ELARA sicher zu stellen. Der Stichprobenumfang umfasste nach Gewichtung 99 Patienten und der effektive Stichprobenumfang beinhaltete 95 Patienten. <sup>3</sup> 95 %-KI nach der Bootstrapping-Methode. Quelle: ITC_ReCORD vs. ELARA		

Im indirekten Vergleich der einarmigen Studie ELARA mit den Daten aus der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL zeigt sich hinsichtlich des Ansprechens eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Tisagenlecleucel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie. In der für den indirekten Vergleich verwendeten Population der Studie ELARA erreichten 69,1 % der Patienten eine CR (95 %-KI: [59,9; 78,3]) und 85,6 % eine CR oder PR (95 %-KI: [78,5; 92,6]) nach Tisagenlecleucel-Infusion. Nach Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie in der Studie ReCORD-FL erreichten hingegen nur 37,3 % der Patienten eine CR (95 %-KI: [26,2; 48,5]) und nur 63,6 % eine CR oder PR (95 %-KI: [52,3; 74,9]) (Tabelle 4-65).

Die Behandlung mit Tisagenlecleucel führte somit zu einer um 31,7 bzw. 22,0 Prozentpunkten höheren Wahrscheinlichkeit, eine CR (95 %-KI: [18,2; 45,2]) oder eine CR oder PR (95 %-KI: [9,3; 34,6]) zu erreichen (Tabelle 4-65). Somit zeigt sich eine deutliche Überlegenheit im Hinblick auf den Endpunkt Ansprechen bei der Behandlung mit Tisagenlecleucel.

Die Sensitivitätsanalyse der Subpopulation mit Therapiebeginn im Jahr 2014 oder später bestätigt die für die Hauptanalyse beobachteten Effekte der CR (38,6 Prozentpunkte, (95 %-KI: [19,5; 57,7])) und CR oder PR (26,8 Prozentpunkte, (95 %-KI: [6,6; 46,9])). Demnach haben weder die Einführung der Lugano-Kriterien noch die Zulassung von Idelalisib einen maßgeblichen Einfluss auf den beobachteten Effekt (Anhang 4-G).

Die *Worst-Case*-Analyse bestätigt den für die Hauptanalyse beobachteten Effekt ebenfalls (CR: 25,1 Prozentpunkte, 95 %-KI: [12,3; 37,8] und CR oder PR: 19,6 Prozentpunkte, 95 %-KI: [8,2; 31,0]). Das bedeutet, dass – selbst unter der Annahme der ungünstigsten prognostischen Werte für fehlende Ausgangsvariablen bei Patienten in ReCORD-FL und der besten prognostischen Werte für fehlende Ausgangsvariablen in ELARA – der beobachtete Behandlungsvorteil von Tisagenlecleucel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie bestehen bleibt (Anhang 4-G).

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

An der Studie ELARA waren größtenteils Patienten aus Europa (45,9 %) und den USA (28,6 %) beteiligt. Die eingeschlossenen Patienten waren überwiegend kaukasischer Abstammung (82,7 %). In der Studie ReCORD-FL waren ebenfalls zu einem großen Teil Patienten aus Europa (62,0 %), 13,9 % der Patienten der Studie kamen zudem aus Deutschland. Die Patientencharakteristika der deutschen Patienten sind mit denen der Gesamtpopulation der Studie ReCORD-FL vergleichbar (vgl. Tabelle 4-48). Die übrigen Patienten in der Studie wurden in Studienzentren in den USA und Kanada behandelt. Es ist anzunehmen, dass der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Somit sind auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs der beiden Studien ELARA und ReCORD-FL mehrheitlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### 4.3.2.3.1.3 Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-66: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ELARA	<p>In der Studie ELARA wurde die Zeit zwischen Einschluss in die Studie bis zum ersten dokumentierten Progress oder dem Tod jeglicher Ursache – je nachdem, was zuerst eintritt – als progressionsfreies Überleben (PFS) definiert.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Die Erhebung des PFS erfolgte kontinuierlich im Rahmen der Studienvisiten zu den Monaten 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48 und 60 (Studienende<sup>1</sup>).</p> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Zur Auswertung der Progressionsrate wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Angegeben sind die Rate des progressionsfreien Überlebens einschließlich dem dazugehörigen 95 %-KI zu den Monaten 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48 und 60 (Studienende<sup>1</sup>).</p> <p>Bei Patienten, bei denen kein Ereignis berichtet wurde, wurde das PFS zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beurteilung zensiert. Eine Zensierung kann aufgrund der folgenden Ereignisse erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortlaufend ohne Ereignis</li> <li>• <i>Lost to Follow-up</i></li> <li>• Zurückgezogene Einwilligung</li> <li>• Neue Antilymphom-Therapie (inkl. HSCT)</li> <li>• Ereignis dokumentiert nach mindestens zwei fehlenden Tumorbeurteilungen</li> <li>• Angemessene Beurteilungen nicht mehr verfügbar</li> </ul> <p>Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, wurden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert.</p> <p><b><u>Dargestellte Analysen</u></b></p> <p><b><u>Hauptanalyse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereigniszeitanalyse des PFS mittels Kaplan-Meier-Methode zwischen Einschluss in die Studie bis zum Eintritt eines Ereignisses.</li> </ul> <p><b><u>Sensitivitätsanalyse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereigniszeitanalyse des PFS nach lokaler Bewertung mittels Kaplan-Meier-Methode zwischen Einschluss in die Studie bis zum Eintritt eines Ereignisses (die Kaplan-Meier-Plots der lokalen Bewertung befinden sich in Anhang 4-G).</li> </ul> <p>Die dargestellten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 03.08.2021. In Anhang 4-G werden ergänzend die Analysen des Datenschnitts vom 29.03.2021 dargestellt.</p> <p><b><u>Auswertungspopulation</u></b></p> <p>Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.</p>
ReCORD-FL	<p>In ReCORD-FL ist das PFS für jede Therapielinie ab der ersten FL-Diagnose definiert als die Zeit vom Beginn der Therapielinie bis zum ersten Auftreten eines klinisch dokumentierten Progresses während und bis zu zwei Wochen nach Abschluss / Abbruch der Behandlung, dem Beginn einer neuen Therapielinie oder dem Tod jeglicher Ursache.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Die Erhebung des PFS fand anhand der Auswertung von Krankenakten von Patienten mit FL aus zehn Zentren in Europa, den USA und Kanada statt. Der Erhebungszeitraum reicht von</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>1998 (Erstdiagnose) bis zum Tod, der letztverfügbaren Nachuntersuchung oder Dezember 2020. Der Beobachtungszeitraum betrug mindestens 24 Monate nach dem Erhalt der ersten Salvage-Therapie oder mindestens drei Monate bei vorzeitigem Versterben eines Patienten.</p> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Für die Berechnung des PFS wurde eine Kaplan-Meier-Methode verwendet, die die Rechtszensur berücksichtigt. Trat kein Progressionsereignis ein, wurden die Patienten im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zum letzten verfügbaren <i>Follow-up</i> in der Krankenakte zensiert.</p> <p><b><u>Dargestellte Analysen</u></b></p> <p><b><u>Hauptanalyse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereigniszeitanalyse des PFS mittels Kaplan-Meier-Methode vom Zeitpunkt der Salvage-Therapie bis zum Eintritt eines Ereignisses.</li> </ul> <p><b><u>Auswertungspopulation:</u></b></p> <p>Die Analyse wird auf Grundlage der Patienten der Studie ReCORD-FL zur Index-Behandlungslinie durchgeführt.</p>
<p>Vergleich ELARA vs. ReCORD-FL</p>	<p>Im Vergleich ELARA vs. ReCORD-FL ist das PFS definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bzw. dem Beginn der auf Basis des <i>Propensity Scores</i> ausgewählten Therapielinie bis zum ersten Auftreten eines klinisch dokumentierten Progresses, dem Beginn einer neuen Therapielinie oder dem Tod jeglicher Ursache. Patienten, die keine Krankheitsprogression vor dem Start einer neuen Anti-Lymphom-Therapie erlitten haben, wurden zum Beginn der neuen Anti-Lymphom-Therapie zensiert.</p> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Die Berechnung des PFS wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und der Cox-Regression durchgeführt, wobei ein Gewichtungsfaktor, d. h. die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zur Studie ELARA auf der Grundlage des <i>Propensity Scores</i>, für jeden Patienten berechnet wurde. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde mittels gewichteter Kaplan-Meier-Schätzer geschätzt. Die gewichtete Cox-Proportional-Hazard-Regression wurde zur Schätzung der Hazard Ratios verwendet. Das mediane progressionsfreie Überleben, sowie die entsprechenden Hazard Ratios wurden auf der Grundlage aller Patienten einschließlich 95 %-KI nach der Bootstrapping-Methode berechnet.</p> <p><b><u>Dargestellte Analysen</u></b></p> <p><b><u>Hauptanalyse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereigniszeitanalyse des PFS mittels Kaplan-Meier-Methode vom Einschluss in die Studie oder vom Beginn der auf Basis des <i>Propensity Scores</i> ausgewählten Therapielinie oder bis zum Eintritt eines Ereignisses.</li> </ul> <p><b><u>Sensitivitätsanalyse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereigniszeitanalyse des PFS mittels Kaplan-Meier-Methode für eine Subpopulation, die alle Patienten mit mindestens einer in Frage kommenden Therapielinie umfasste, die im Jahr 2014 oder später begonnen wurde.</li> <li>• Ereigniszeitanalyse des PFS mittels Kaplan-Meier-Methode unter der Berücksichtigung von Patienten mit fehlenden Werten der Variablen „Anzahl der beteiligten Lymphknoten bei Beginn der Behandlung“ und „Krankheitsstadium bei initialer Diagnose“: <i>Worst-Case</i>-Analyse.</li> </ul> <p><b><u>Auswertungspopulation:</u></b></p> <p>Die Analyse wurde auf Grundlage der gewichteten Patientenpopulation der Studie ReCORD-FL (es wurden nur Patienten mit vollständigen Daten zu den für die Adjustierung verwendeten Variablen berücksichtigt) und der ITC-Population der Studie ELARA durchgeführt.</p>

Studie	Operationalisierung
	ITC: Indirekter Vergleich ( <i>Indirect Treatment Comparison</i> ); ITT: Behandlungsabsicht ( <i>Intention to Treat</i> ); KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben ( <i>Progression-Free Survival</i> )
	<sup>1</sup> Als Studienende ist der Zeitpunkt der Monat-60-Visite oder das frühzeitige Ausscheiden aus der Studie definiert.

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

Da es sich bei den Studien ELARA und ReCORD-FL um nicht kontrollierte Studien handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht erforderlich und wird auch nicht für die einzelnen Endpunkte vorgenommen (Abschnitt 4.2.4). Für die Endpunkte, die in dem adjustierten indirekten Vergleich analysiert wurden, ist dies allerdings möglich und das Verzerrungspotenzial wird auch auf Endpunktebene bewertet (Tabelle 4-66).

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Morbidität – progressionsfreies Überleben (PFS) aus dem indirekten Vergleich – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
ELARA vs. ReCORD-FL	Nein	Ja	Ja	Nein

Durch geeignete Adjustierungsmethoden im indirekten Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL ist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene anzunehmen. Progressions- oder Todesereignisse sind in den Patientenakten von ReCORD-FL eindeutig zu bestimmen. Jedoch kann, im Falle der Krankheitsprogression eine verspätete Datierung des Ereignisses in der Routineversorgung nicht ausgeschlossen werden. Die Verzerrung, die für den Endpunkt PFS hierdurch entstehen könnte, wäre jedoch zu Ungunsten der Intervention mit Tisagenlecleucel, so dass dennoch von einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse für diesen Endpunkt auszugehen 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.*



**Ergebnisse der Studie ELARA**Tabelle 4-68: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – PFS aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 98	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 98
<b>Ereignisse – n/N (%)</b>		
	<b>IRC-Bewertung</b>	<b>Lokale Bewertung</b>
Anzahl	38/98 (38,8)	37/98 (37,8)
	<b>IRC-Bewertung</b>	<b>Lokale Bewertung</b>
<b>Zensierungen – n/N (%)</b>		
Laufende Studienteilnahme, ohne PFS-Ereignis	54/98 (55,1)	56/98 (57,1)
Studienabbruch ohne PFS-Ereignis	1/98 (1,0)	1/98 (1,0)
<i>Lost to follow-up</i>	1/98 (1,0)	1/98 (1,0)
Neue antineoplastische Therapie (inkl. HSZT)	3/98 (3,1)	2/98 (2,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	1/98 (1,0)	1/98 (1,0)
<b>Beobachtungsdauer – Monate</b>		
Maximum		30,65
Median		14,30
	<b>IRC-Bewertung</b>	<b>Lokale Bewertung</b>
<b>Perzentile<sup>1</sup> der Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] – Monate</b>		
25 %	9,1 [7,3; 14,5]	10,3 [7,3; 16,2]
50 %	30,7 [18,8; N.E.]	30,7 [19,4; N.E.]
75 %	30,7 [N.E.; N.E.]	30,7 [N.E.; N.E.]
	<b>IRC-Bewertung</b>	<b>Lokale Bewertung</b>
<b>Rate des progressionsfreien Überlebens (%) [95 %KI]<sup>2</sup></b>		
Monat 3	99,0 [92,8; 99,9]	100,0 [100,0; 100,0]
Monat 6	87,1 [78,4; 92,5]	89,3 [81,0; 94,1]
Monat 9	76,0 [65,9; 83,5]	78,5 [68,7; 85,5]
Monat 12	71,5 [61,0; 79,6]	73,0 [62,7; 80,9]
Monat 15	62,6 [51,4; 71,8]	66,6 [55,7; 75,4]
Monat 18	62,6 [51,4; 71,8]	63,8 [52,6; 72,9]
Monat 21	57,0 [45,1; 67,2]	58,0 [45,9; 68,2]
Monat 24	57,0 [45,1; 67,2]	58,0 [45,9; 68,2]
Monat 27	50,6 [34,6; 64,7]	51,5 [35,2; 65,6]
Monat 30	50,6 [34,6; 64,7]	51,5 [35,2; 65,6]
KI: Konfidenzintervall; N.E.: Nicht schätzbar ( <i>Not Estimable</i> ); PFS: progressionsfreies Überleben ( <i>Progression-Free Survival</i> )		
<sup>1</sup> Perzentile mit 95 %-KI wurden mittels der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt.		
<sup>2</sup> Die Bestimmung der Rate des progressionsfreien Überlebens (Wahrscheinlichkeit eines Patienten zu dem bestimmten Zeitpunkt ohne Progressionsereignis oder Tod zu sein) erfolgte basierend auf den Kaplan-Meier-Plots. Für die KI der Kaplan-Meier-Schätzungen wurde die Greenwood-Formel verwendet.		
Quellen: pr_e2202_t2_1_8; pr_22202_t1_8		

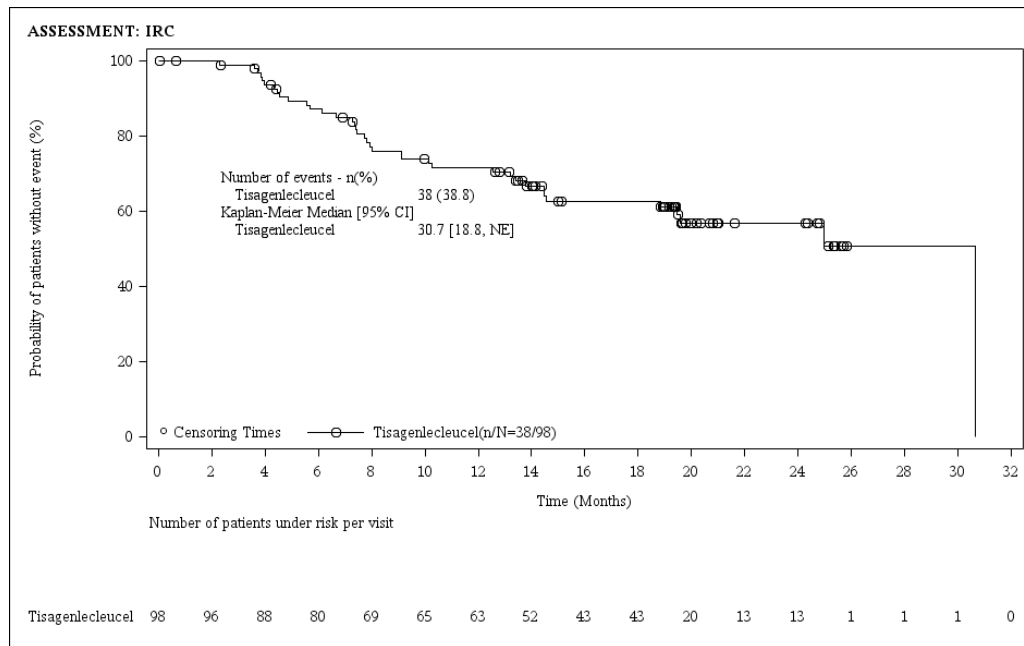


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt PFS nach Bewertung durch das IRC aus der Studie **ELARA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021; 1 Monat = 30,4 Tage)

CI: *Confidence Intervall* (Konfidenzintervall); IRC: unabhängiges Reviewkomitee, (*Independent Review Committee*); n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: Nicht schätzbar (*Not Estimable*)

Die Kaplan-Meier-Plots der Sensitivitätsanalyse „lokale Bewertung“ befinden sich in Anhang 4-G.

Die mediane Beobachtungsdauer des PFS betrug in der Studie ELARA 14,3 Monate. In dem Zeitraum bis zum Datenschnitt vom 03.08.2021 kam es zu 38 PFS-Ereignissen. Die 30-Monats-Progressionsfreie-Rate (nach Beurteilung durch das IRC) beträgt 50,6 % (95 %-KI: [34,6; 64,7]). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der lokalen Bewertung bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (Tabelle 4-68). Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 4-16 zeigt den Verlauf des PFS. Aufgrund kürzerer *Follow-up*-Zeit wurden 54 (55,1 %) der Patienten bei laufender Studienteilnahme vor Monat 30 ohne Ereignis zensiert. Dies führt dazu, dass ab Monat 26 nur noch ein Patient unter Risiko stand und somit das mediane PFS nach 30,7 Monaten erreicht wurde.

**Ergebnisse der Studie ReCORD-FL**

Tabelle 4-69: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) aus der Studie **ReCORD-FL** (Index-Linie) – weitere Untersuchungen

	<b>ReCORD-FL<sup>1</sup></b> N = 187
<b>Ereignisse – n/N (%)</b>	
Anzahl	151/187 (80,7)
<b>Zensierungen – n/N (%)</b>	
Lebend, laufende Studienteilnahme	36/187 (19,3)
<b>Progressionsfreies Überleben – Monate</b>	
Median [95 %-KI] <sup>2</sup>	14,4 [11,0; 18,0]
<b>Rate des progressionsfreien Überlebens (%)</b>	
Monat 6	75,4
Monat 12	53,9
Monat 18	44,2
KI: Konfidenzintervall; N.E.: Nicht schätzbar ( <i>Not Estimable</i> ); PFS: progressionsfreies Überleben ( <i>Progression-Free Survival</i> ) <sup>1</sup> Die Daten beruhen auf der Index-Behandlungslinie, die durch die erste qualifizierende Salvage-Therapie nach Erfüllung der Kriterien für rezidiertes / refraktäres FL definiert wird. <sup>2</sup> 95 % KI der Kaplan-Meier-Schätzungen Quelle: ReCORD-FL <i>Final Study Report</i>	

Tabelle 4-69 zeigt die Ergebnisse des PFS ab dem Zeitpunkt der ersten qualifizierenden Therapielinie der Patienten der Studie **ReCORD-FL**: 80,7 % der Patienten erlitten ein PFS-Ereignis. Der Kaplan-Meier-Schätzer für die Rate des progressionsfreien Überlebens nach 18 Monaten beträgt 44,2 % (Abbildung 4-17). Für Patienten, die zum Zeitpunkt der Index-Therapie doppelt refraktär waren, betrug das mediane PFS 10,7 Monate [95 %-KI: 7,7; 14,5] (Abbildung 4-16).

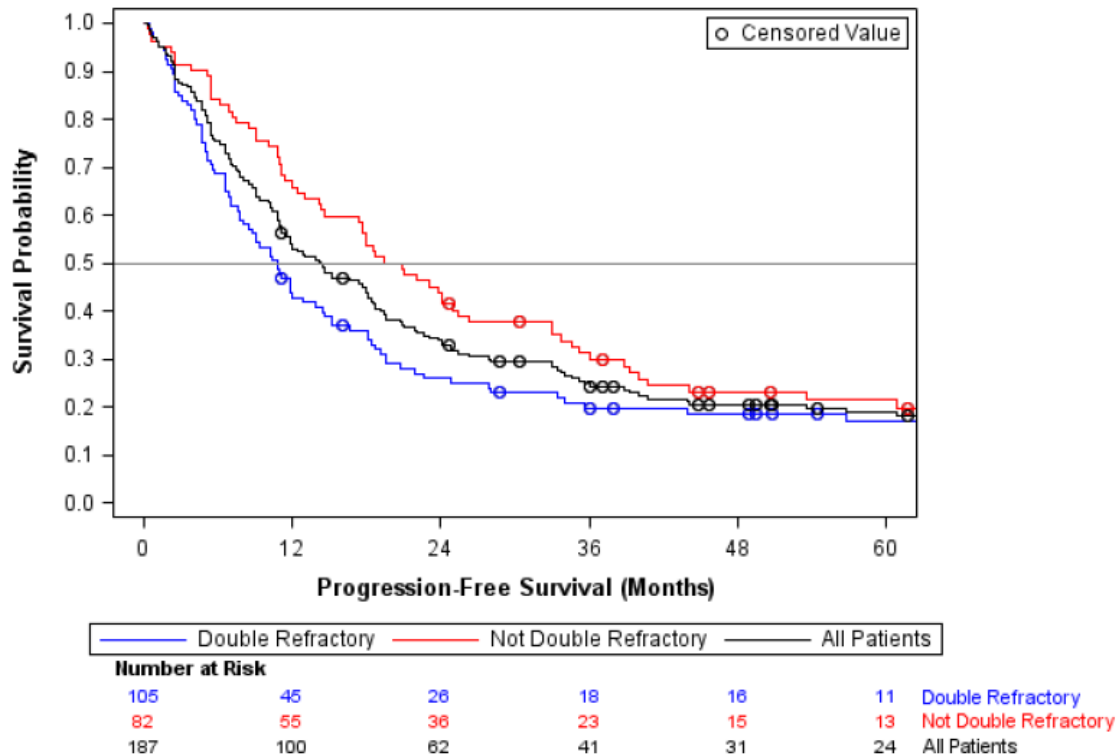


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus der Studie **ReCORD-FL** – weitere Untersuchungen (Patienten zur Index-Behandlungslinie)

Neben dem PFS für alle Patienten der Studie ReCORD-FL (schwarz) ist auch das PFS für zweifach refraktäre Patienten (blau) und nicht zweifach refraktäre Patienten (rot) dargestellt.

*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.*

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

**Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studie ELARA und der Studie ReCORD-FL**Tabelle 4-70: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) aus dem indirekten Vergleich der Studien **ELARA** und **ReCORD-FL** – weitere Untersuchungen

	<b>ELARA<sup>1</sup></b> N = 97	<b>ReCORD-FL<sup>2</sup></b> N = 99
<b>Ereignisse – n/N (%)</b>		
Anzahl	38 <sup>3</sup> /97 (40,2)	54,1/99 (54,7)
<b>Progressionsfreies Überleben – Monate</b>		
Median [95 %-KI]	N.E. [19,6; N.E.]	13,1 [9,0; N.E.]
<b>Rate des progressionsfreien Überlebens (%) [95 %-KI]<sup>4</sup></b>		
Monat 6	85,3 [78,5; 92,7]	66,5 [57,5; 76,9]
Monat 12	70,5 [61,9; 80,3]	51,9 [42,6; 63,3]
Monat 18	63,1 [54,0; 73,6]	44,6 [35,5; 56,2]
Monat 24	58,4 [48,9; 69,7]	42,2 [33,2; 53,8]
<b>Cox-Proportional-Hazard-Modell<sup>5</sup></b>		
HR [95 %-KI]		0,57 [0,38; 0,87]
<p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; N.E.: Nicht schätzbar (<i>Not Estimable</i>); PFS: progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>)</p> <p><sup>1</sup>ITC-Population: Entspricht der ITT-Population der Studie ELARA mit Ausnahme von einem Patienten, der aufgrund von fehlenden Angaben zum Krankheitsstadium nicht für das Analyseset für den indirekten Vergleich berücksichtigt werden konnte.</p> <p><sup>2</sup>Der indirekte Vergleich mit der einarmigen Studie ELARA wurde anhand der gewichteten Patientengruppe der Studie ReCORD-FL durchgeführt. Der <i>Propensity Score</i> wurde für die Patienten der Studie ReCORD-FL berechnet zusätzlich wurde zur Schätzung des Behandlungseffekts eine Wahrscheinlichkeitsgewichtung (auf Basis der Odds des <i>Propensity Score</i>) angewendet, um potenzielle Störfaktoren in den Patientencharakteristika auszugleichen und die Ähnlichkeit der Patientencharakteristika zu der Studie ELARA sicher zu stellen. Der Stichprobenumfang umfasste nach Gewichtung 99 Patienten und der effektive Stichprobenumfang beinhaltete 95 Patienten.</p> <p><sup>3</sup>In der Analyse des indirekten Vergleiches wurde auch eine neue Antilymphom-Therapie als PFS-Ereignis gewertet.</p> <p><sup>4</sup>Die Bestimmung der Rate des progressionsfreien Überlebens (Wahrscheinlichkeit eines Patienten zu dem bestimmten Zeitpunkt ein Progress zu erleiden) erfolgte basierend auf gewichteten Kaplan-Meier-Schätzern einschließlich 95 %-KI nach der Bootstrapping-Methode.</p> <p><sup>5</sup>Die gewichtete Cox-Proportional-Hazard-Regression wurde zur Berechnung des HR herangezogen. Das PFS wurde im Verhältnis zu Studienbeitritt/Behandlungsbeginn berechnet. Die Kaplan-Meier- und Cox-Regressionsergebnisse basieren auf Überlebensdaten innerhalb der ersten 24 Monate (Patienten mit Daten zum Überleben nach 24 Monaten wurden im Monat 24 zensiert). Der Kaplan-Meier-Plot stellt die Analyse ohne Zensierung zu Monat 24 dar.</p> <p>Quelle: ITC_ReCORD vs. ELARA</p>		

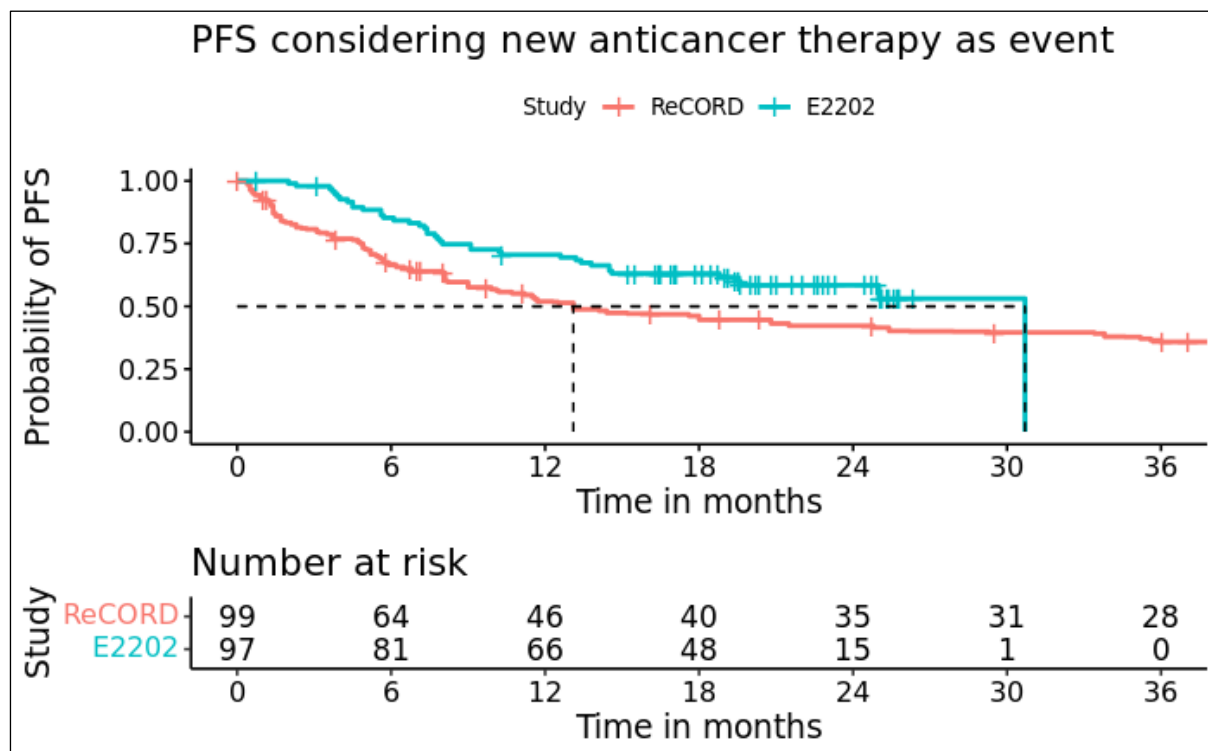


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt PFS aus dem indirekten Vergleich der Studien **ELARA** (E2202) und **ReCORD-FL** (1 Monat = 30,4 Tage).

PFS: progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*)

Die Analyse wurde auf Grundlage der gewichteten Patientenpopulation der Studie ReCORD-FL und der ITC-Population der Studie ELARA durchgeführt.

In dem indirekten Vergleich der einarmigen Studie ELARA und den Daten aus der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL zeigt sich hinsichtlich des PFS eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Tisagenlecleucel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (Abbildung 4-18). In der für den indirekten Vergleich verwendeten Population der Studie ELARA beträgt der Kaplan-Meier-Schätzer für die ereignisfreie Rate nach 24 Monaten 58,4 % (95 %-KI: ([48,9; 69,7])). Unter einer patientenindividuellen Therapie beträgt der Kaplan-Meier-Schätzer für die ereignisfreie Rate nach 24 Monaten hingegen nur 42,2 % (95 %-KI: ([33,2; 53,8])). Die Behandlung mit Tisagenlecleucel führte somit zu einer statistisch signifikanten Reduktion des PFS-Risikos zu Monat 24 um 43 % (HR = 0,57 (95 %-KI: [0,38; 0,87])) (Tabelle 4-70).

Die Sensitivitätsanalyse der Subpopulation mit Therapiebeginn im Jahr 2014 oder später bestätigt den für die Hauptanalyse beobachteten Effekt (HR = 0,19 (95 %-KI: [0,11; 0,33])). Demnach haben weder die Einführung der Lugano-Kriterien noch die Zulassung von Idelalisib einen maßgeblichen Einfluss auf den beobachteten Effekt (Anhang 4-G).

Die *Worst-Case*-Analyse unterstützt den für die Hauptanalyse beobachteten Effekt ebenfalls (HR = 0,79 (95 %-KI: [0,52; 1,18])). Das bedeutet, dass – selbst unter der Annahme der ungünstigsten prognostischen Werte für fehlende Ausgangsvariablen bei Patienten in

ReCORD-FL und der besten prognostischen Werte für fehlende Ausgangsvariablen in ELARA – der beobachtete Behandlungsvorteil von Tisagenlecleucel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie bestehen bleibt (Anhang 4-G).

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

An der Studie ELARA waren größtenteils Patienten aus Europa (45,9 %) und den USA (28,6 %) beteiligt. Die eingeschlossenen Patienten waren überwiegend kaukasischer Abstammung (82,7 %). In der Studie ReCORD-FL waren ebenfalls zu einem großen Teil Patienten aus Europa (62,0 %), 13,9 % der Patienten der Studie kamen zudem aus Deutschland. Die Patientencharakteristika der deutschen Patienten sind mit denen der Gesamtpopulation der Studie ReCORD-FL vergleichbar (vgl. Tabelle 4-48). Die übrigen Patienten in der Studie wurden in Studienzentren in den USA und Kanada behandelt. Es ist anzunehmen, dass der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Somit sind auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs der beiden Studien ELARA und ReCORD-FL mehrheitlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.3.3.1.4 Endpunkt Morbidität – Zeit bis zur Folgebehandlung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ELARA	<p>In der Studie ELARA wurde die Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT, <i>Time to Next Treatment</i>) definiert als die Zeit zwischen Einschluss in die Studie und dem Beginn einer neuen systemischen Anti-Lymphom-Therapie (medikamentös, Strahlentherapie oder HSCT) oder dem Tod.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Die Erhebung der TTNT erfolgte im Rahmen der Studienvisiten zu den Monaten 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 (Studienende<sup>1</sup>). Zusätzlich erfolgte die Erhebung kontinuierlich alle 3 Monate bis zu Monat 60 im Rahmen der Analyse des Gesamtüberlebens, da der Tod ebenfalls als TTNT-Ereignis gewertet wurde.</p> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Die TTNT wurde mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert und Patienten, die kein Ereignis hatten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.</p> <p><b><u>Dargestellte Analysen</u></b></p> <p><b>Hauptanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereigniszeitanalyse der TTNT mittels Kaplan-Meier-Methode vom Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion bis zu einer neuen systemischen Anti-Lymphom-Therapie oder dem Tod</li> </ul> <p>Die dargestellten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 03.08.2021. In Anhang 4-G werden ergänzend die Analysen des Datenschnitt vom 29.03.2021 dargestellt.</p> <p><b><u>Auswertungspopulation</u></b></p> <p>Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.</p>
ReCORD-FL	<p>In ReCORD-FL ist für jede Therapielinie ab der ersten FL-Diagnose die Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT) definiert als die Zeit zwischen dem Beginn der Therapielinie und dem Beginn einer neuen Antilymphom-Therapie (inkl. autologer / allogener SCT). Patienten, die gestorben sind, oder die keine neue Behandlungslinie erhielten, werden zum letzten verfügbaren <i>Follow-up</i> in der Krankenakte oder zum Todesdatum zensiert.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Die Erhebung der TTNT fand anhand der Auswertung von Krankenakten von Patienten mit FL aus 10 Zentren in Europa, USA und Kanada statt. Der Erhebungszeitraum reichte von 1998 (Erstdiagnose) bis zum Tod, zur letzten verfügbaren Nachuntersuchung oder bis Dezember 2020. Der Beobachtungszeitraum betrug mindestens 24 Monate nach dem Erhalt der ersten Salvage-Therapie oder mindestens 3 Monate bei vorzeitigem Versterben eines Patienten</p> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Für die Berechnung der TTNT wurde eine Kaplan-Meier-Methode verwendet, die die Rechtszensierung berücksichtigte. Kam es zu keiner neuen Therapielinie oder dem Tod, werden die Patienten im Rahmen der Ereigniszeitanalyse beim letzten verfügbaren <i>Follow-up</i> in der Krankenakte zensiert.</p> <p><b><u>Dargestellte Analysen</u></b></p> <p><b>Hauptanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereigniszeitanalyse der TTNT mittels Kaplan-Meier-Methode von dem Beginn der Therapielinie bis zum Beginn einer neuen Antilymphom-Therapie.</li> </ul>



	<p><b><u>Auswertungspopulation:</u></b></p> <p>Die Analyse wird auf Grundlage der Patienten der Studie ReCORD-FL zur Index-Behandlungslinie durchgeführt.</p>
Vergleich ELARA vs. ReCORD-FL	<p>Im Vergleich ELARA vs. ReCORD-FL ist TTNT definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bzw. dem Beginn der auf Basis des <i>Propensity Scores</i> ausgewählten Therapielinie bis zum Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie (einschließlich HSCT) oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, bei denen im Verlauf der Nachbeobachtung keine TTNT-Ereignisse auftraten, wurden am Datum des letzten Kontakts zensiert.</p> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Die Berechnung der TTNT wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und der Cox-Regression durchgeführt, wobei ein Gewichtungsfaktor, d. h. die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zur Studie ELARA auf der Grundlage des <i>Propensity Scores</i> für jeden Patienten berechnet wurde. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde mittels gewichtetem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzt. Die gewichtete Cox-Proportional-Hazard-Regression wurde zur Schätzung der Hazard Ratio verwendet. Die mediane ereignisfreie Zeit sowie die entsprechenden Hazard Ratios wurden auf der Grundlage aller Patienten einschließlich 95 %-KI nach Bootstrapping-Methode berechnet.</p> <p><b><u>Dargestellte Analysen</u></b></p> <p><b><u>Hauptanalyse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereigniszeitanalyse des TTNT mittels Kaplan-Meier-Methode vom Beginn der Therapielinie bis zum Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie oder dem Tod</li> </ul> <p><b><u>Sensitivitätsanalyse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereigniszeitanalyse des TTNT mittels Kaplan-Meier-Methode für eine Subpopulation, die alle Patienten mit mindestens einer in Frage kommenden Therapielinie umfasste, die im Jahr 2014 oder später begonnen wurde.</li> <li>• Ereigniszeitanalyse des TTNT mittels Kaplan-Meier-Methode unter der Berücksichtigung von Patienten mit fehlenden Werten der Variablen „Anzahl der beteiligten Lymphknoten bei Beginn der Behandlung“ und „Krankheitsstadium bei initialer Diagnose“: <i>Worst-Case-Analyse</i>.</li> </ul> <p><b><u>Auswertungspopulation:</u></b></p> <p>Die Analyse wurde auf Grundlage der gewichteten Patientenpopulation der Studie ReCORD-FL (es wurden nur Patienten mit vollständigen Daten zu den für die Adjustierung verwendeten Variablen berücksichtigt) und der ITC-Population der Studie ELARA durchgeführt.</p>
	<p>HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITC: Indirekter Vergleich (<i>Indirect Treatment Comparison</i>); ITT: Behandlungsabsicht (<i>Intention to Treat</i>); TTNT: Zeit bis zur Folgebehandlung (<i>Time to Next Treatment</i>); SCT: Stammzelltransplantation</p> <p><sup>1</sup>Als Studienende ist der Zeitpunkt der Monat-60-Visite oder das frühzeitige Ausscheiden aus der Studie definiert.</p>

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

Da es sich bei den Studien ELARA und ReCORD-FL um nicht kontrollierte Studien handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht erforderlich und wird auch nicht für die einzelnen Endpunkte vorgenommen (Abschnitt 4.2.4). Für die Endpunkte,

die in dem adjustierten indirekten Vergleich analysiert wurden, ist dies allerdings möglich und das Verzerrungspotenzial wird auch auf Endpunktebene bewertet (Tabelle 4-71).

Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT) aus dem indirekten Vergleich – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
ELARA vs. ReCORD-FL	Nein	Ja	Ja	Ja

Durch geeignete Adjustierungsmethoden im indirekten Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL ist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene anzunehmen. Da der Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung eindeutig zu bestimmen ist, kann das Verzerrungspotenzial als gering angesehen werden, sodass von einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse für diesen Endpunkt auszugehen 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.*

### **Ergebnisse der Studie ELARA**

#### **Hauptanalysen**

Tabelle 4-72: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Zeit bis zur Folgebehandlung aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 98
<b>Ereignisse (n/N (%))</b>	
TTNT Gesamt	21/98 (21,4)
Patienten mit Folgebehandlung	18/98 (18,4)
Verstorben	3/98 (3,1)
<b>Zensierungen – n/N (%)</b>	
Laufende Studienteilnahme	77/98 (78,6)
<i>Lost to follow-up</i>	0/98 (0,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	0/98 (0,0)
<b>Perzentile<sup>1</sup> der Kaplan-Meier Schätzer [95 %-KI] – Monate</b>	
25 %	30,7 [12,5; N.E.]
50 %	30,7 [N.E.; N.E.]
75 %	30,7 [N.E.; N.E.]

<b>Tisagenlecleucel</b>	
N = 98	
<b>Ereignisfreie Rate [95 %-KI]<sup>2</sup></b>	
Monat 3	99,0 [92,9; 99,9]
Monat 6	94,7 [87,8; 97,8]
Monat 9	88,3 [79,9; 93,4]
Monat 12	85,0 [75,9; 90,8]
Monat 15	80,4 [70,7; 87,2]
Monat 18	80,4 [70,7; 87,2]
Monat 21	76,8 [65,9; 84,6]
Monat 24	76,8 [65,9; 84,6]
Monat 27	76,8 [65,9; 84,6]
Monat 30	76,8 [65,9; 84,6]
Monat 33	0,0 [N.E.; N.E.]

KI: Konfidenzintervall; N.E.: Nicht schätzbar (*Not Estimable*)

<sup>1</sup>Perzentile mit 95 %-KI werden mittels der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt.

<sup>2</sup>Die Bestimmung der Ereignisfreiheit erfolgte basierend auf den Kaplan-Meier-Plots. Für die KI der Kaplan-Meier-Schätzer wurde die Greenwood-Formel verwendet

Quelle: pr\_e2202\_t2\_1\_10

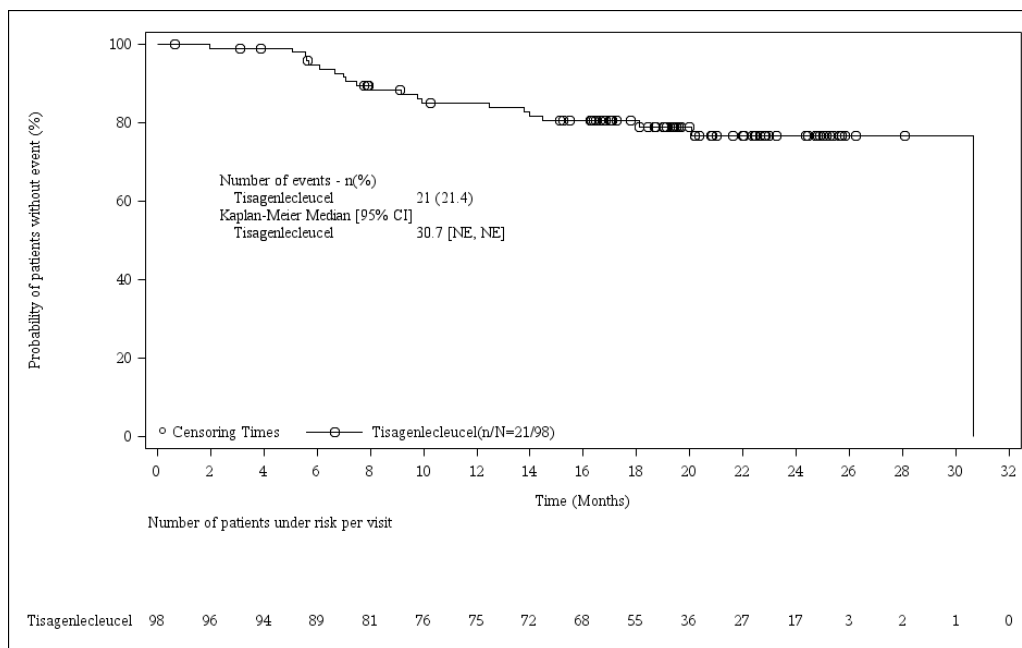


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung der Studie **ELARA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021; 1 Monat = 30,4 Tage)

CI: *Confidence Intervall* (Konfidenzintervall); n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N.E.: Nicht schätzbar (*Not Estimable*)

Die Perzentile der Kaplan-Meier-Schätzer zum TTNT liegen bei 30,7 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt befand sich kein Patient unter Risiko, 77 Patienten wurden zensiert, da bei ihnen zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein TTNT-Ereignis aufgetreten war (Abbildung 4-19). Im Zeitraum bis zum Datenschnitt vom 03.08.2021 trat bei 21 Patienten ein TTNT-Ereignis (Folgebehandlung oder Tod) auf. Der Kaplan-Meier-Schätzer der ereignisfreien Rate nach 30 Monaten beträgt 76,8 % (95 %-KI: [65,9; 84,6]) (Tabelle 4-72).

### **Ergebnisse der Studie ReCORD-FL**

Tabelle 4-73: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Zeit bis zur Folgebehandlung aus der Studie **ReCORD-FL** (Index-Linie) – weitere Untersuchungen

<b>ReCORD-FL</b>	
N = 187	
<b>Ereignisse – n/N (%)</b>	
Anzahl	150/187 (80,2)
<b>Zensierungen – n/N (%)</b>	
Lebend, laufende Studienteilnahme	37/187 (19,8)
<b>Zeit bis zur Folgebehandlung – Monate</b>	
Median [95 %-KI] <sup>2</sup>	14,6 [11,8; 18,6]
<b>Ereignisfreie Rate (%)</b>	
Monat 6	80,2
Monat 12	56,0
Monat 18	45,6
KI: Konfidenzintervall; N.E.: Nicht schätzbar ( <i>Not Estimable</i> )	
<sup>1</sup> Die Daten beruhen auf der Index-Behandlungslinie, die durch die erste qualifizierende Salvage-Behandlung nach Erfüllung der Kriterien für rezidierte/refraktäre FL definiert wurde.	
<sup>2</sup> 95 % KI der Kaplan-Meier-Schätzung	
Quelle: ReCORD-FL Final Study Report	

Die Tabelle 4-73 zeigt die Ergebnisse der TTNT-Analyse der Patienten der Studie ReCORD-FL ab dem Zeitpunkt der ersten qualifizierenden Therapielinie: 80,2 % der Patienten erhielten eine weitere Anti-Lymphom-Therapie im Laufe des Beobachtungszeitraums; die 18-Monats-Ereignisfreie-Rate beträgt 45,6 % (Abbildung 4-20). Für Patienten, die zum Zeitpunkt der Index-Therapie doppelt refraktär waren, betrug die mediane Zeit bis zur Folgebehandlung 11,8 Monate [95 %-KI: 9,0; 15,1] (Abbildung 4-19).

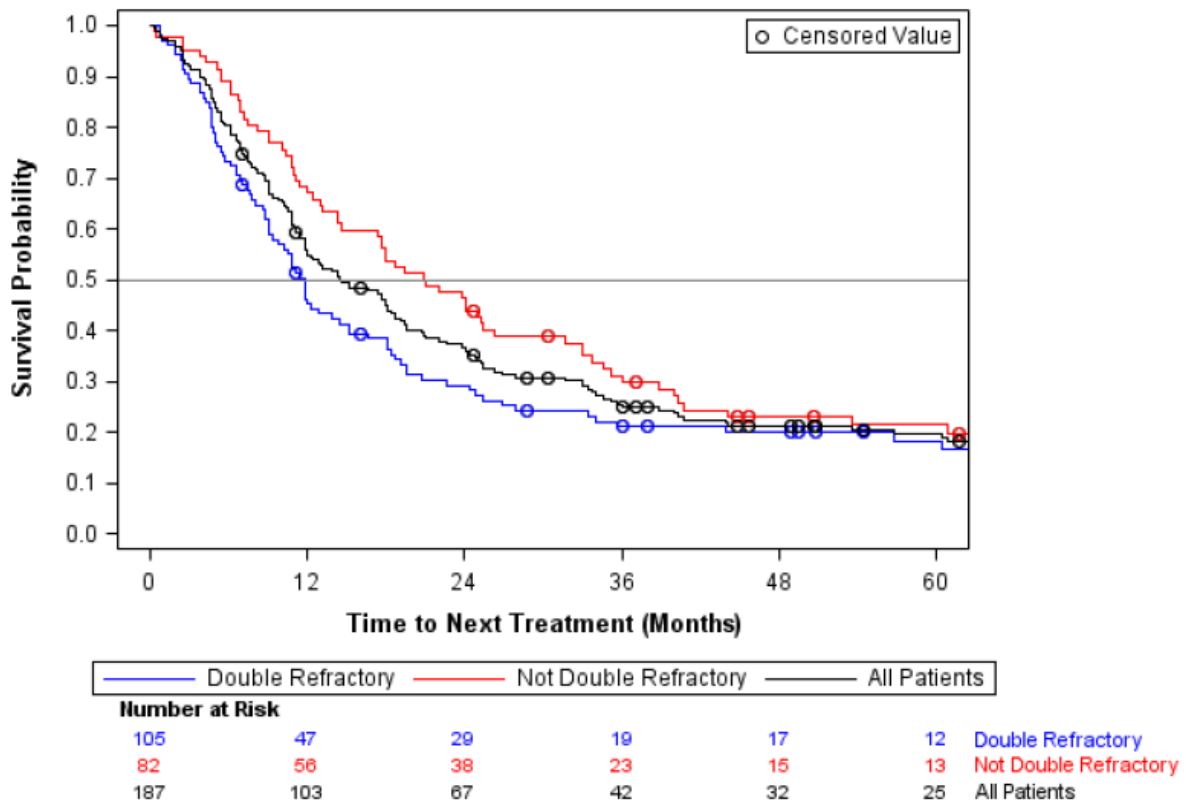


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT) aus der Studie **ReCORD-FL** – weitere Untersuchungen (Patienten zur Index-Behandlungslinie)

Neben der TTNT für alle Patienten der Studie ReCORD-FL (schwarz) ist auch die TTNT für zweifach refraktäre Patienten (blau) und nicht zweifach refraktäre Patienten (rot) dargestellt.

*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.*

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

**Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studie ELARA und der Studie ReCORD-FL**

Tabelle 4-74: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT) aus dem indirekten Vergleich der Studie **ELARA** und **ReCORD-FL** – weitere Untersuchungen

	<b>ELARA<sup>1</sup></b> N = 97	<b>ReCORD-FL<sup>2</sup></b> N = 99
<b>Ereignisse – n (%)</b>		
Anzahl	19/97 (19,6)	51,3/99 (51,8)
<b>Zeit bis zur Folgebehandlung – Monate</b>		
Median [95 %-KI]	N.E. [N.E.; N.E.]	14,4 [9,9; N.E.]
<b>Ereignisfreie Rate (%) [95 %-KI]<sup>3</sup></b>		
Monat 6	94,7 [90,3; 99,3]	71,5 [62,6; 81,6]
Monat 12	85,9 [79,1; 93,3]	53,9 [44,5; 65,3]
Monat 18	81,3 [73,7; 89,8]	46,6 [37,3; 58,3]
Monat 24	77,6 [68,9; 87,4]	44,2 [35,0; 55,9]
<b>Cox-Proportional-Hazard-Modell<sup>4</sup></b>		
HR [95 %-KI]		0,29 [0,17; 0,48]
<p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; N.E.: Nicht schätzbar (<i>Not Estimable</i>)</p> <p><sup>1</sup>ITC-Population: Entspricht der ITT-Population der Studie ELARA mit Ausnahme von einem Patienten, der aufgrund von fehlenden Angaben zum Krankheitsstadium nicht für das Analyseset für den indirekten Vergleich berücksichtigt werden konnte.</p> <p><sup>2</sup>Der indirekte Vergleich mit der einarmigen Studie ELARA wurde anhand der gewichteten Patientengruppe der Studie ReCORD-FL durchgeführt. Der <i>Propensity Score</i> wurde für die Patienten der Studie ReCORD-FL berechnet zusätzlich wurde zur Schätzung des Behandlungseffekts eine Wahrscheinlichkeitsgewichtung (auf Basis der Odds des <i>Propensity Score</i>) angewendet, um potenzielle Störfaktoren in den Patientencharakteristika auszugleichen und die Ähnlichkeit der Patientencharakteristika zu der Studie ELARA sicher zu stellen. Der Stichprobenumfang umfasste nach Gewichtung 99 Patienten und der effektive Stichprobenumfang beinhaltete 95 Patienten.</p> <p><sup>3</sup>Die Bestimmung der Rate der therapiebedürftigen Patienten (Wahrscheinlichkeit eines Patienten zu dem bestimmten Zeitpunkt eine neue Therapie zu beginnen) erfolgte basierend auf gewichteten Kaplan-Meier-Schätzern einschließlich 95 %-KI nach der Bootstrapping-Methode.</p> <p><sup>4</sup>Die gewichtete Cox-Proportionale-Hazard-Regression wurde zur Berechnung des HR herangezogen. Die TTNT wurde mit Bezug auf den Studienbeitritt/Behandlungsbeginn berechnet. Die Kaplan-Meier- und Cox-Regressionsergebnisse basieren auf Überlebensdaten innerhalb der ersten 24 Monate (Patienten mit Daten zum Überleben nach 24 Monaten wurden im Monat 24 zensiert). Der Kaplan-Meier-Plot stellt die Analyse ohne Zensierung zu Monat 24 dar.</p> <p>Quelle: ITC_ReCORD vs. ELARA</p>		

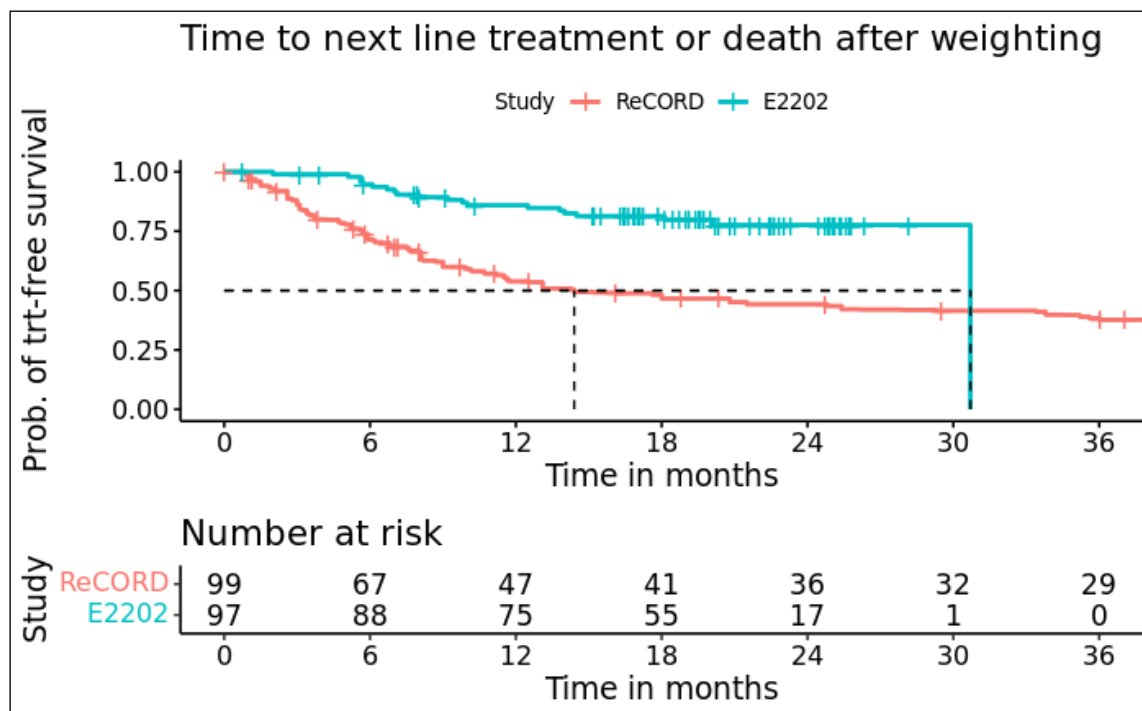


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung aus dem indirekten Vergleich der Studie **ELARA** (E2202) und **ReCORD-FL** (1 Monat = 30,4 Tage) TRT: Behandlung (*Treatment*); Die Analyse wurde auf Grundlage der gewichteten Patientenpopulation der Studie ReCORD-FL durchgeführt, sowie der ITC-Population der Studie ELARA.

In dem indirekten Vergleich der einarmigen Studie ELARA und den Daten aus der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL zeigt sich hinsichtlich der TTNT eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Tisagenlecleucel gegenüber der patientenindividuellen Therapie (Abbildung 4-21). In der für den indirekten Vergleich verwendeten Population der Studie ELARA beträgt der Kaplan-Meier-Schätzer nach 24 Monaten für die Rate der Patienten ohne nächste Therapie nach Behandlung mit Tisagenlecleucel 77,6 % (95 %-KI: [68,9; 87,4]), wohingegen die gleiche Rate bei Patienten nach Behandlung mit einer patientenindividuellen Therapie nur 44,2 % beträgt (95 %-KI: [35,0; 55,9]). Die Behandlung mit Tisagenlecleucel führte somit zu einer statistisch signifikanten 71%-igen Reduktion des Risikos, eine neue Anti-Lymphom-Therapie beginnen zu müssen (HR = 0,29 (95 %-KI: [0,17; 0,48]) (Tabelle 4-75).

Die Sensitivitätsanalyse der Subpopulation mit Therapiebeginn im Jahr 2014 oder später bestätigt den für die Hauptanalyse beobachteten Effekt (HR = 0,19 (95 %-KI: [0,11; 0,33])). Demnach haben weder die Einführung der Lugano-Kriterien noch die Zulassung von Idelalisib einen maßgeblichen Einfluss auf den beobachteten Effekt (Anhang 4-G).

Die *Worst-Case*-Analyse bestätigt den für die Hauptanalyse beobachteten Effekt ebenfalls (HR = 0,40 (95 %-KI: [0,24; 0,67])). Das bedeutet, dass – selbst unter der Annahme der ungünstigsten prognostischen Werte für fehlende Ausgangsvariablen bei Patienten in ReCORD-FL und der besten prognostischen Werte für fehlende Ausgangsvariablen in ELARA

– der beobachtete Behandlungsvorteil von Tisagenlecleucel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie bestehen bleibt (Anhang 4-G).

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

An der Studie ELARA waren größtenteils Patienten aus Europa (45,9 %) und den USA (28,6 %) beteiligt. Die eingeschlossenen Patienten waren überwiegend kaukasischer Abstammung (82,7 %). In der Studie ReCORD-FL waren ebenfalls zu einem großen Teil Patienten aus Europa (62,0 %), 13,9 % der Patienten der Studie kamen zudem aus Deutschland. Die Patientencharakteristika der deutschen Patienten sind mit denen der Gesamtpopulation der Studie ReCORD-FL vergleichbar (vgl. Tabelle 4-48). Die übrigen Patienten in der Studie wurden in Studienzentren in den USA und Kanada behandelt. Es ist anzunehmen, dass der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Somit sind auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs der beiden Studien ELARA und ReCORD-FL mehrheitlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.



#### 4.3.2.3.3.1.5 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-75: Operationalisierung von Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ELARA	<p>In der Studie ELARA wurde die Veränderung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS erhoben. Der EQ-5D ist ein generisches und validiertes Instrument zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Neben dem deskriptiven Teil wird mittels der VAS der allgemeine Gesundheitszustand von Patienten auf einer 20 cm langen Skala von 0 bis 100 bewertet, wobei 0 für den schlechtesten und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand steht.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Die EQ-5D VAS wurde während des Screenings (Woche 10 bis 6 vor der Tisagenlecleucel-Infusion) und in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 und 60 (Studienende<sup>1</sup>) (<math>\pm</math> 14 Tage) nach der Tisagenlecleucel-Infusion erhoben. Bei Patienten mit einem Krankheitsprogress oder einem Rezidiv wurde die EQ-5D VAS noch über die nächsten beiden folgenden Visiten erhoben.</p> <p>Der EQ-5D wurde mit elektronischen Geräten wie bspw. einem Tablet erhoben, wobei der Fragebogen stets ausgefüllt werden sollte, bevor andere klinische Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Fragen sollten in der Sprache ausgefüllt werden, mit der der Patient am besten vertraut ist. Der Studienkoordinator sollte die Antworten der Patienten auf Vollständigkeit überprüfen und die Patienten auffordern, fehlende Antworten zu ergänzen.</p> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Die Analyse der EQ-5D VAS erfolgte basierend auf der ITT-Population mittels deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median). Außerdem wird die Veränderung gegenüber der <i>Baseline</i> zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten dargestellt. Zur Analyse wurde ein <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix für die Erhebungszeitpunkte verwendet. In dem MMRM wurde die Visite als Faktor mit festem Effekt und der <i>Baseline</i>-Wert als Kovariable in die Analyse miteinbezogen. Die Parameter wurden unter Verwendung einer <i>Maximum-Likelihood</i>-Schätzung unter der Annahme von <i>Missing at Random</i> (MAR) bei fehlenden Daten geschätzt. Die Homogenität des Ansprechens über die Zeit wird mittels <i>Least-Square</i>-Schätzungen und zweiseitigem 95 %-KI zur <i>Baseline</i><sup>2</sup>, den Monaten 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 und 60 (bzw. Studienende) angegeben.</p> <p><i>Responder</i>-Analysen und die Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von mindestens 7 Punkten sowie einer Skalenspannweite von mindestens 15 % (entspricht 15 Punkten) werden ebenfalls dargestellt. Patienten mit ungewissem klinischen Ansprechen oder fehlenden Daten werden als <i>Non-Responder</i> gewertet.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten Verbesserung wird für Ereignisse, die sich aus dem Schwellenwert der MID und 15 % der Skalenspannweite ergeben, getrennt analysiert.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten Verbesserung ist definiert als die Zeit von der Aufnahme in die Studie bis zum Auftreten eines Ereignisses, das als erste PRO-Verbesserung (Veränderung größer / gleich dem definierten Schwellenwert der jeweiligen Skala) definiert ist. Wenn bei einem Patienten kein Ereignis eingetreten ist, wird er zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Bewertung, des Todes, der Progression oder des Beginns einer neuen Anti-Lymphom-Therapie zensiert. Wenn eine Krankheitsprogression nachgewiesen wird, wird die PRO-Erhebung für zwei weitere Visiten fortgesetzt, aber die Zensierung findet zum Datum der Progression oder des Beginns der neuen Anti-Lymphom-Therapie statt.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten Verbesserung wird nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Der Medianwert der ersten Verbesserung sowie der Anteil der Patienten, bei denen nach 3, 6, 9 und 12 Monaten kein Ereignis auftrat, werden zusammen mit dem 95 %-Konfidenzintervall angegeben.</p> <p><b><u>Dargestellte Analysen</u></b></p> <p><b>Hauptanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderungen gegenüber der <i>Baseline</i></li> </ul>

- Zeitlicher Verlauf der Änderung der EQ-5D VAS (MMRM)

Zusatzanalyse:

- Responder-Analyse mit MID von 7 Punkten
- Responder-Analyse bei einer Skalenspannweite von 15 % (entspricht 15 Punkten)
- Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von mindestens 7 Punkten
- Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine Skalenspannweite von mindestens 15 % (entspricht 15 Punkten)

Die dargestellten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 03.08.2021. In Anhang 4-G werden ergänzend die Analysen des Datenschnitt vom 29.03.2021 dargestellt.

Auswertungspopulation

Die Analyse wurde auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

EQ-5D VAS: *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale*; ITT: Behandlungsabsicht (*Intention to Treat*); MID: *Minimal Important Difference*; MMRM: *Mixed Model for Repeated Measures*; PRO: Patienten berichtete Ergebnisse (*Patient Reported Outcome*)

<sup>1</sup>Als Studienende für Patienten ist der Zeitpunkt der Monat-60-Visite oder das frühzeitige Ausscheiden aus der Studie definiert.

<sup>2</sup>Als *Baseline* ist der letzte Wert vor der Tisagenlecleucel-Infusion definiert.

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

Da es sich bei der Studie ELARA um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht erforderlich und wird auch nicht für die einzelnen Endpunkte vorgenommen (Abschnitt 4.2.4).

Die Tabelle 4-76 stellt die Rücklaufquoten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten dar. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 03.08.2021 betrug die mediane Beobachtungszeit 20,8 Monate und 79 der 98 Patienten hatten die Studienvisite zu Monat 12 absolviert. Die Rücklaufquote bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, für die eine Erhebung zu erwarten war und betrug in den ersten sechs Monaten nach der Tisagenlecleucel-Infusion  $\geq 67\%$ .

Tabelle 4-76: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie **ELARA** (ITT-Population) – weitere Untersuchungen

Tisagenlecleucel		
	Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>1</sup> (N)	Rücklaufquote n (%)
<i>Baseline</i> <sup>2</sup>	98	79 (80,6)
3 Monate	96	67 (69,8)
6 Monate	95	64 (67,4)
9 Monate	87	46 (52,9)
12 Monate	79	52 (65,8)
18 Monate	61	35 (57,4)
24 Monate	24	12 (50,0)

<sup>1</sup>Entspricht den Patienten, von denen ein Fragebogen zu erwarten war: Patienten, die die *Follow-Up*-Visite erreicht haben, nicht früher als vor zwei Visiten ein Progressionsereignis erlitten haben und nicht verstorben sind.

<sup>2</sup>Als *Baseline* ist der letzte Wert vor der Tisagenlecleucel-Infusion definiert.

N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Erhaltene Fragebögen zum Erhebungszeitpunkt

Quelle: pr\_e2202\_t1\_16

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

### Ergebnisse der Studie ELARA

#### Hauptanalysen

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Hauptanalyse zum Endpunkt Morbidität – Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber *Baseline* mittels MMRM-Analyse aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

		<b>Tisagenlecleucel</b> N = 78	
<b>Veränderung gegenüber <i>Baseline</i></b>	<b>N<sup>1</sup></b>	<b>LSM<sup>2</sup> (SE)</b>	<b>[95 %-KI]</b>
Monat 3	62	3,4 (2,62)	[-1,84; 8,66]
Monat 6	59	3,1 (2,09)	[-1,05; 7,34]
Monat 9	41	4,9 (1,86)	[1,12; 8,65]
Monat 12	45	5,8 (1,79)	[2,21; 9,43]
Monat 18	31	8,6 (2,01)	[4,52; 12,72]
Monat 24	11	8,5 (2,36)	[3,22; 13,81]
Studienende <sup>3</sup>	5	4,0 (3,24)	[-5,04; 13,01]

EQ-5D VAS: *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale*; KI: Konfidenzintervall; LSM: *Least Square Mean*; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt SE: Standardfehler (*Standard Error*)

<sup>1</sup>Anzahl an Patienten mit vorhandenen *Baseline*-Werten und Werten zu der jeweiligen Visite.

<sup>2</sup>Die Veränderung gegenüber der *Baseline* wurde für die einzelnen Studienvisiten basierend auf einer MMRM-Analyse mit unstrukturierter Kovarianzmatrix berechnet.

<sup>3</sup>Als Studienende ist der Zeitpunkt definiert, zu dem alle Patienten die Monat-60-Visite beendet haben oder frühzeitig aus der Studie ausgeschieden sind.

Quelle: pr\_e2202\_t3\_4\_2

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Hauptanalyse zum Endpunkt Morbidität - Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber *Baseline* der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 98
<b>Baseline<sup>1</sup></b>	
n	79
Mittelwert (SD)	69,6 (21,18)
<b>Monat 3</b>	
n	67
Mittelwert (SD)	75,1 (20,23)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>	
n	62
Mittelwert (SD)	3,1 (24,27)
<b>Monat 6</b>	
n	64
Mittelwert (SD)	72,9 (19,44)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>	
n	59
Mittelwert (SD)	3,4 (18,66)
<b>Monat 9</b>	
n	46
Mittelwert (SD)	75,0 (15,69)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>	
n	41
Mittelwert (SD)	4,8 (15,81)
<b>Monat 12</b>	
n	52
Mittelwert (SD)	75,4 (18,60)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>	
n	45
Mittelwert (SD)	6,0 (14,14)
<b>Monat 18</b>	
n	35
Mittelwert (SD)	76,9 (18,10)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>	
n	31
Mittelwert (SD)	9,8 (13,55)
<b>Monat 24</b>	
n	12
Mittelwert (SD)	80,8 (18,25)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>	
n	11
Mittelwert (SD)	5,5 (5,80)

		<b>Tisagenlecleucel</b> N = 98
<b>Studienende<sup>2</sup></b>		
n		5
Mittelwert (SD)		74,8 (17,12)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>		
n		5
Mittelwert (SD)		4,2 (15,29)
EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version visual analogue scale</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> ) <sup>1</sup> Als <i>Baseline</i> ist der letzte Wert vor der Tisagenlecleucel-Infusion definiert. <sup>2</sup> Als Studienende ist der Zeitpunkt definiert zu dem alle Patienten die Monat-60-Visite beendet haben oder frühzeitig aus der Studie ausgeschieden sind. n: Erhaltene Fragebögen zum Erhebungszeitpunkt Quelle: pr_e2202_t3_1_2		

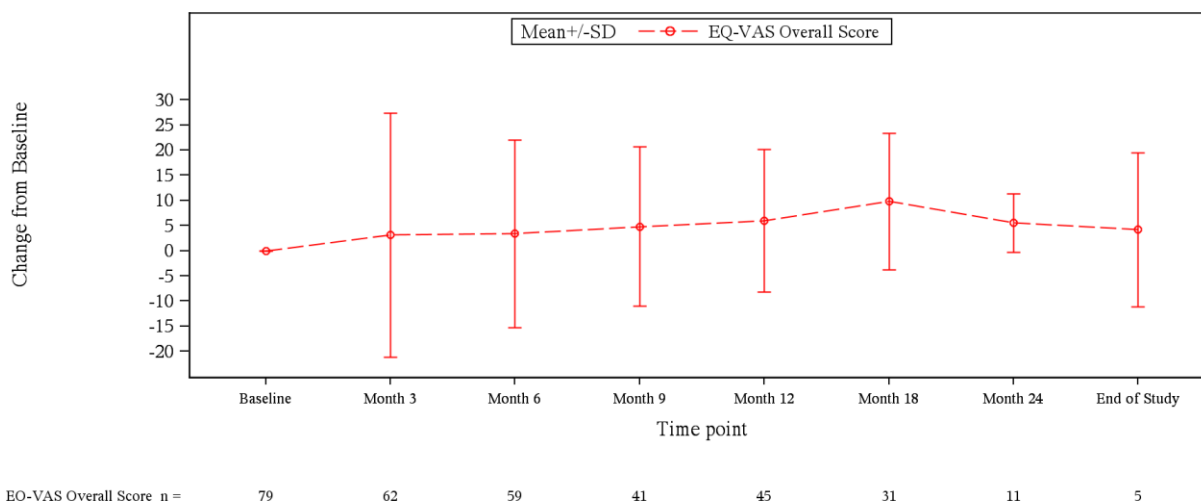


Abbildung 4-22: Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber *Baseline* aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*)

Die Veränderungen der EQ-5D VAS zeigen eine Verbesserung des Gesundheitszustandes gegenüber der *Baseline*. Die Verbesserung des Gesundheitszustandes ist dabei bereits drei Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion sichtbar und bleibt bis 24 Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion erhalten (Tabelle 4-77, Tabelle 4-78 und Abbildung 4-22).

**Zusatzanalysen**Tabelle 4-79: Ergebnisse der Zusatzanalyse, *Responder*-Analysen zum Endpunkt EQ-5D VAS aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 98				
<b>EQ-5D VAS</b>		<b>MID</b> (7 Punkte)		<b>15 % Skalenspannweite</b> (15 Punkte)	
	<b>n<sup>1</sup></b>	<b>Responder n</b> (%)	<b>Non-Responder n</b> (%)	<b>Responder n</b> (%)	<b>Non-Responder n</b> (%)
Monat 3	96	30 (31,3)	66 (68,8)	18 (18,8)	78 (81,3)
Monat 6	95	27 (28,4)	68 (71,6)	12 (12,6)	83 (87,4)
Monat 9	87	17 (19,5)	70 (80,5)	9 (10,3)	78 (89,7)
Monat 12	79	20 (25,3)	59 (74,7)	8 (10,1)	71 (89,9)
Monat 18	61	19 (31,1)	42 (68,9)	7 (11,5)	54 (88,5)
Monat 24	24	6 (25,0)	18 (75,0)	0 (0,0)	24 (100)
Studienende <sup>2</sup>	8	1 (12,5)	7 (87,5)	1 (12,5)	7 (87,5)

EQ-5D VAS: *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale*; MID: *Minimal Important Difference*  
*Responder*: Patienten, bei denen zu dem betreffenden Zeitpunkt eine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert vorliegt, die den festgelegten Schwellenwert überschreitet.  
*Non-Responder*: Alle zu diesem Zeitpunkt erwarteten Patienten, die entweder den Schwellenwert nicht erreicht haben oder deren Daten zu diesem Zeitpunkt fehlen.  
<sup>1</sup>Entspricht den Patienten, von denen ein Fragebogen zu erwarten war: Patienten, die die *Follow-Up*-Visite erreicht haben, nicht früher als vor 2 Visiten ein Progressionsereignis erlitten haben und nicht verstorben sind.  
<sup>2</sup>Als Studienende ist der Zeitpunkt definiert, zu dem alle Patienten die Monat-60-Visite beendet haben oder frühzeitig aus der Studie ausgeschieden sind.  
Quellen: pr\_e2202\_t3\_2\_2; pr\_e2202\_t3\_3\_2

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Zusatzanalyse, Zeit bis zur ersten Verbesserung in der EQ-5D VAS aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 79	
<b>EQ-5D VAS</b>	<b>MID</b> <b>(7 Punkte)</b>	<b>15 % Skalenspannweite</b> <b>(15 Punkte)</b>
<b>Ereignisse (n (%))</b>		
Anzahl <sup>1</sup>	78	78
Erste Verbesserung	51 (65,4)	29 (37,2)
Zensiert		
Tod	2 (2,6)	2 (2,6)
Krankheitsprogression	11 (14,1)	17 (21,8)
Nächste Folgebehandlung	14 (17,9)	1 (1,3)
<b>Perzentile<sup>2</sup> der Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] – Monate</b>		
25 %	4,8 (4,3; 5,6)	7,2 (4,9; 12,8)
50 %	7,9 (7,0; 12,8)	N.E. (19,4; N.E.)
75 %	N.E. (14,3; N.E.)	N.E. (N.E.; N.E.)
<b>Ereigniswahrscheinlichkeit [95 %-KI]<sup>3</sup></b>		
Monat 3	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
Monat 6	35,1 [25,6; 46,8]	20,8 [13,3; 31,7]
Monat 9	52,6 [41,9; 64,2]	31,7 [22,5; 43,5]
Monat 12	58,3 [47,5; 69,6]	34,5 [25,0; 46,5]
Monat 15	64,5 [53,5; 75,3]	36,0 [26,3; 48,1]
Monat 18	64,5 [53,5; 75,3]	36,0 [26,3; 48,1]
Monat 21	72,2 [60,2; 83,1]	40,7 [29,9; 53,6]
Monat 24	72,2 [60,2; 83,1]	40,7 [29,9; 53,6]
Monat 27	72,2 [60,2; 83,1]	40,7 [29,9; 53,6]
Monat 30	72,2 [60,2; 83,1]	40,7 [29,9; 53,6]
Monat 33	N.E. [N.E.; N.E.]	N.E. [N.E.; N.E.]
EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale</i> ; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i> ; N.E.: Nicht schätzbar ( <i>Not Estimable</i> )		
<sup>1</sup> Anzahl der Patienten mit <i>Baseline</i> -Wert und mindestens einem Wert nach <i>Baseline</i> .		
<sup>2</sup> Perzentile mit 95 %-KI werden mittels der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt.		
<sup>3</sup> Die Bestimmung der Ereignisfreiheit erfolgte basierend auf den Kaplan-Meier-Plots. Für die KI der Kaplan-Meier-Schätzer wurde die Greenwood-Formel verwendet.		
Quellen: pr_e2202_t3_5_2; pr_e2202_t3_6_2		



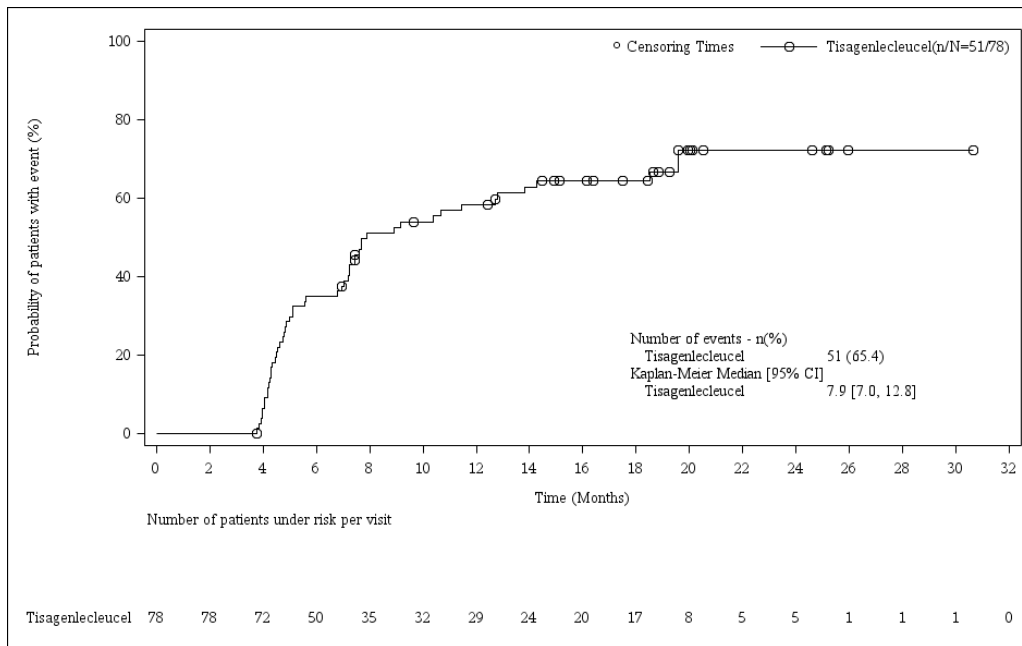


Abbildung 4-23: Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von 7 Punkten der EQ-5D VAS aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

CI: *Confidence Intervall* (Konfidenzintervall); n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt

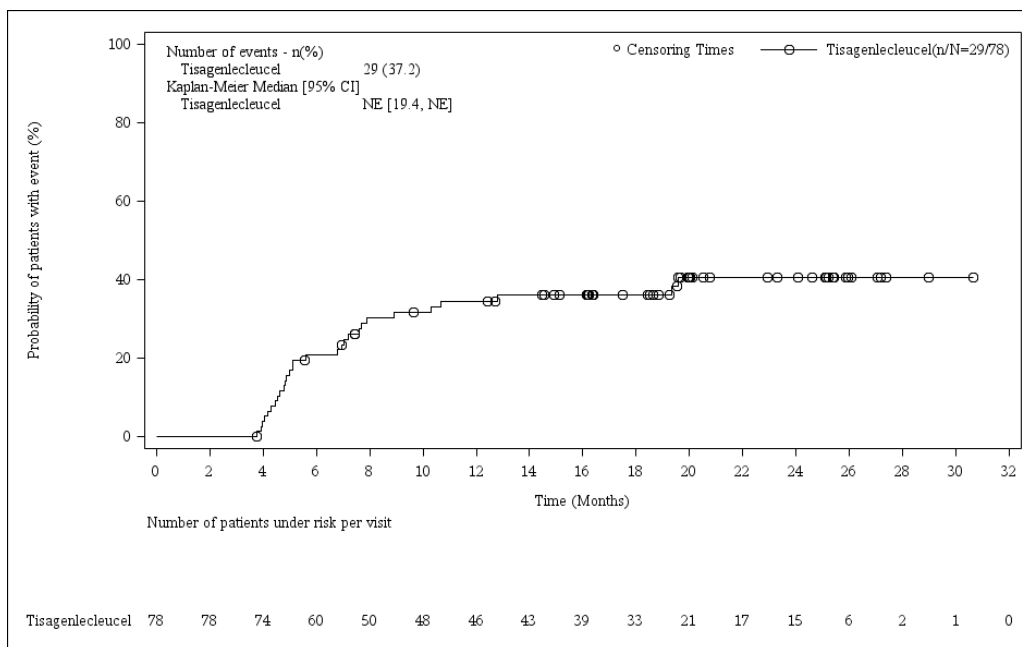


Abbildung 4-24: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) der EQ-5D VAS aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

CI: *Confidence Intervall* [Konfidenzintervall]; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt

Die Betrachtung der *Responder*-Analysen mit 7 Punkten als Ansprechkriterium zeigt eine deutliche und klinisch relevante Verbesserung im EQ-5D VAS ab Monat drei bis Monat 18 bei mehr als 30 % der Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Ergebnisse zu erwarten waren.

Das Ansprechkriterium der Skalenspannweite von 15 % (15 Punkte) wird von mehr als 18 % der Patienten zu Monat drei und von mehr als 10 % der Patienten zu Monat 18 erreicht, für die zum jeweiligen Zeitpunkt Ergebnisse zu erwarten waren (Tabelle 4-79).

Insgesamt haben 65,4 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um eine MID von mindestens 7 Punkten während der Studie ELARA erreicht. Unter Verwendung der definierten Skalenspannweite von 15 % (15 Punkte) als Ansprechkriterium erreichten 37,2 % der Patienten eine Verbesserung im EQ-5D VAS (Tabelle 4-80). Die Wahrscheinlichkeit eine Verbesserung im EQ-5D VAS zu erreichen nimmt über den Studienverlauf zu und bleibt ab Monat 21 konstant (Abbildung 4-23 und Abbildung 4-24).

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

An der Studie ELARA waren größtenteils Patienten aus Europa (45,9 %) und den USA (28,6 %) beteiligt. Die eingeschlossenen Patienten waren überwiegend kaukasischer Abstammung (82,7 %). Es ist anzunehmen, dass der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Somit sind die Ergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.3.1.6 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36 – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-81: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand SF-36v2

Studie	Operationalisierung
ELARA	<p>In der Studie ELARA wird die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-36v2 erhoben. Beim SF-36v2 handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erhebung der Lebensqualität.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Der SF-36v2 wurde während des Screenings (6 bis 10 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion) und in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18 und 24 (<math>\pm</math> 14 Tage) erhoben. Darüber hinaus wurde der SF-36v2 bei Patienten mit Krankheitsprogression oder Rezidiv über die nächsten beiden Studienvisiten weiter erhoben.</p> <p>Der SF-36v2 wurde mit elektronischen Geräten wie bspw. einem Tablet erhoben, wobei der Fragebogen stets ausgefüllt werden sollte, bevor andere klinische Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Fragen sollten in der Sprache ausgefüllt werden, mit der der Patient am besten vertraut ist. Der Studienkoordinator sollte die Antworten der Patienten auf Vollständigkeit überprüfen und die Patienten auffordern, fehlende Antworten zu ergänzen.</p> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Die Analyse des SF-36v2 erfolgte basierend auf der ITT-Population mittels deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median). Außerdem wird die Veränderung gegenüber der <i>Baseline</i> zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten dargestellt. Zur Analyse wurde ein <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix für die Erhebungszeitpunkte verwendet. In dem MMRM wurde die Visite als Faktor mit festem Effekt und der <i>Baseline</i>-Wert als Kovariable in die Analyse miteinbezogen. Die Parameter wurden unter Verwendung einer <i>Maximum-Likelihood</i>-Schätzung unter der Annahme von <i>Missing at Random</i> (MAR) bei fehlenden Daten geschätzt. Die Homogenität des Ansprechens über die Zeit wird mittels <i>Least-Square</i>-Schätzungen und zweiseitigen 95 %-KI zur <i>Baseline</i><sup>1</sup>, den Monaten 3, 6, 12, 18 und 24 dargestellt.</p> <p><i>Responder</i>-Analysen und die Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von 3 Punkten (PCS und MCS) sowie einer Skalenspannweite von 15 % (entspricht 10 Punkten) werden ebenfalls dargestellt. Patienten mit ungewissem klinischem Ansprechen oder fehlenden Daten werden als <i>Non-Responder</i> ausgewertet.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten Verbesserung wird für Ereignisse, die sich aus dem Schwellenwert der MID und 15 % der Skalenspannweite ergeben, getrennt analysiert.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten Verbesserung ist definiert als die Zeit von der Aufnahme in die Studie bis zum Auftreten eines Ereignisses, das als erste PRO-Verbesserung (Veränderung größer / gleich dem definierten Schwellenwert der jeweiligen Skala) definiert ist. Wenn bei einem Patienten kein Ereignis eingetreten ist, wird er zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Bewertung, des Todes, der Progression oder des Beginns einer neuen Anti-Lymphom-Therapie zensiert. Wenn eine Krankheitsprogression nachgewiesen wird, wird die PRO-Erhebung für zwei weitere Visiten fortgesetzt, aber die Zensierung findet zum Datum der Progression oder zum Beginn der neuen Anti-Lymphom-Therapie statt.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten Verbesserung wird nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Der Medianwert der ersten Verbesserung sowie der Anteil der Patienten, bei denen nach 3, 6, 9 und 12 Monaten kein Ereignis auftrat, werden zusammen mit dem 95 %-Konfidenzintervall angegeben.</p> <p><b><u>Dargestellte Analysen</u></b></p> <p>Hauptanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderungen gegenüber der <i>Baseline</i></li> <li>• Zeitlicher Verlauf der Änderung der einzelnen Subskalen des SF-36v2 (MMRM)</li> </ul>

Zusatzanalyse:

- *Responder*-Analyse mit MID von 3 für beide Summenskalen
- *Responder*-Analyse bei einer Skalenspannweite von 15 % der jeweiligen Subskalen (entspricht 10 Punkten)
- Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von mindestens 3 Punkten
- Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine Skalenspannweite von mindestens 15 % (entspricht 10 Punkten)

Die dargestellten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 03.08.2021. In Anhang 4-G werden ergänzend die Analysen des Datenschnitt vom 29.03.2021 dargestellt.

Auswertungspopulation

Die Analyse wurde auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

ITT: Behandlungsabsicht (*Intention to Treat*); MCS: *Mental Component Summary*; PCS: *Physical Component Summary*; SF-36v2: *Short Form-36 Version 2*; PRO: Patienten berichtete Ergebnisse (*Patient Reported Outcome*)

<sup>1</sup>Als *Baseline* ist der letzte Wert vor der Tisagenlecleucel-Infusion definiert.

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

Da es sich bei der Studie ELARA um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht erforderlich und wird auch nicht für die einzelnen Endpunkte vorgenommen (Abschnitt 4.2.4).

Die Tabelle 4-82 stellt die Rücklaufquoten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten dar. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 03.08.2021 betrug die mediane Beobachtungszeit 20,8 Monate und 79 der 98 Patienten hatten die Studienvsiste zu Monat 12 absolviert. Die Rücklaufquote bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, für die eine Erhebung zu erwarten war und betrug in den ersten sechs Monaten nach der Tisagenlecleucel-Infusion  $\geq 68$  %.

Tabelle 4-82: Rücklaufquoten für den SF-36v2 nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

<b>Tisagenlecleucel</b>		
	<b>Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung<sup>1</sup> (N)</b>	<b>Rücklaufquoten (%)</b>
<i>Baseline</i> <sup>2</sup>	98	80 (81,6)
3 Monate	96	68 (70,8)
6 Monate	95	65 (68,4)
9 Monate	87	46 (52,9)
12 Monate	79	49 (62,0)
18 Monate	61	19 (31,1)
24 Monate	24	1 (4,2)

<sup>1</sup>Entspricht den Patienten, von denen ein Fragebogen zu erwarten war: Patienten, die die *Follow-Up*-Visite erreicht haben, nicht früher als vor 2 Visiten ein Progressionsereignis erlitten haben und nicht verstorben sind.  
<sup>2</sup>Als *Baseline* ist der letzte Wert vor der Tisagenlecleucel-Infusion definiert.  
N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Erhaltene Fragebögen zum Erhebungszeitpunkt  
Quelle: pr\_e2202\_t1\_16

*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.*

### **Ergebnisse der Studie ELARA**

#### **Hauptanalysen**

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Hauptanalyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung des SF-36v2 gegenüber *Baseline* mittels MMRM-Analyse aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

<b>Tisagenlecleucel</b>			
N = 80			
<b>Veränderung gegenüber <i>Baseline</i></b>	<b>N<sup>1</sup></b>	<b>LSM<sup>2</sup> (SE)</b>	<b>[95 %-KI]</b>
<b>PCS</b>			
Monat 3	63	-0,4 (1,00)	[-2,35; 1,63]
Monat 6	61	1,1 (1,01)	[-0,89; 3,14]
Monat 9	40	0,0 (0,91)	[-1,86; 1,84]
Monat 12	42	0,2 (0,97)	[-1,77; 2,15]
Monat 18	18	2,5 (1,17)	[0,02; 4,96]
Monat 24	1	-1,5 (0,29)	[-2,11; -0,98]
Studienende <sup>3</sup>	3	2,7 (4,50)	[-17,25; 22,56]

<b>Tisagenlecleucel</b>			
N = 80			
<b>Veränderung gegenüber <i>Baseline</i></b>	<b>N<sup>1</sup></b>	<b>LSM<sup>2</sup> (SE)</b>	<b>[95 %-KI]</b>
<b>MCS</b>			
Monat 3	63	1,8 (1,01)	[-0,20; 3,79]
Monat 6	61	-0,8 (1,03)	[-2,79; 1,26]
Monat 9	40	0,1 (1,27)	[-2,42; 2,59]
Monat 12	42	1,0 (1,24)	[-1,42; 3,46]
Monat 18	18	2,9 (1,90)	[-0,83; 6,66]
Monat 24	1	6,9 (8,04)	[-8,91; 22,76]
Studienende <sup>3</sup>	3	1,7 (4,65)	[-7,47; 10,87]
KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>least square mean</i> ; MCS: <i>Mental Component Summary</i> ; PCS: <i>Physical Component Summary</i> SE: Standardfehler ( <i>Standard Error</i> )			
<sup>1</sup> Anzahl an Patienten mit vorhanden <i>Baseline</i> -Werten und Werten zu der jeweiligen Visite.			
<sup>2</sup> Die Veränderung gegenüber der <i>Baseline</i> wurde für die einzelnen Studienvisiten basierend auf einer MMRM-Analyse mit unstrukturierter Kovarianzmatrix berechnet.			
<sup>3</sup> Als Studienende ist der Zeitpunkt definiert, zu dem alle Patienten die Monat-24-Visite beendet haben oder frühzeitig aus der Studie ausgeschieden sind.			
Quellen: pr_e2202_t3_4_6a; pr_e2202_t3_4_6b			

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Hauptanalyse Veränderung gegenüber *Baseline* zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36v2 der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

<b>Tisagenlecleucel</b>		
N = 98		
	<b>PCS</b>	<b>MCS</b>
<b><i>Baseline</i><sup>1</sup></b>		
n	80	80
Mittelwert (SD)	48,2 (8,71)	49,3 (10,79)
<b>Monat 3</b>		
n	68	68
Mittelwert (SD)	48,6 (9,05)	52,4 (9,19)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>		
n	63	63
Mittelwert (SD)	-0,6 (8,21)	1,9 (9,97)
<b>Monat 6</b>		
n	65	65
Mittelwert (SD)	49,3 (9,76)	49,1 (10,60)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>		
n	61	61
Mittelwert (SD)	1,2 (8,65)	-0,6 (9,14)

	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 98	
<b>Monat 9</b>		
n	46	46
Mittelwert (SD)	48,5 (8,89)	49,2 (10,47)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>		
n	40	40
Mittelwert (SD)	0,0 (6,36)	0,2 (7,52)
<b>Monat 12</b>		
n	49	49
Mittelwert (SD)	48,1 (8,94)	50,1 (8,10)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>		
n	42	42
Mittelwert (SD)	0,3 (7,11)	1,0 (9,66)
<b>Monat 18</b>		
n	19	19
Mittelwert (SD)	50,3 (7,83)	54,1 (8,19)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>		
n	18	18
Mittelwert (SD)	3,0 (5,85)	1,4 (6,14)
<b>Monat 24</b>		
n	1	1
Mittelwert (SD)	47,3 (N.E.)	59,8(N.E.)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>		
n	1	1
Mittelwert (SD)	-1,6 (N.E.)	4,6(N.E.)
<b>Studienende<sup>2</sup></b>		
n	3	3
Mittelwert (SD)	51,1 (16,39)	48,2 (10,93)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>		
n	3	3
Mittelwert (SD)	2,8 (4,36)	5,1 (26,23)
<p>N.E.: Nicht schätzbar (<i>Not Estimable</i>); SF-36v2: <i>Short Form-36 Version 2</i>; MSC: <i>Mental Component Summary</i>; PSC: <i>Physical Component Summary</i>; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)</p> <p><sup>1</sup>Als <i>Baseline</i> ist der letzte Wert vor der Tisagenlecleucel-Infusion definiert.</p> <p><sup>2</sup>Als Studienende ist der Zeitpunkt definiert, zu dem alle Patienten die Monat-24-Visite beendet haben oder frühzeitig aus der Studie ausgeschieden sind.</p> <p>n: Erhaltene Fragebögen zum Erhebungszeitpunkt</p> <p>Quellen: pr_e2202_t3_1_6a; pr_e2202_t3_1_6b</p>		

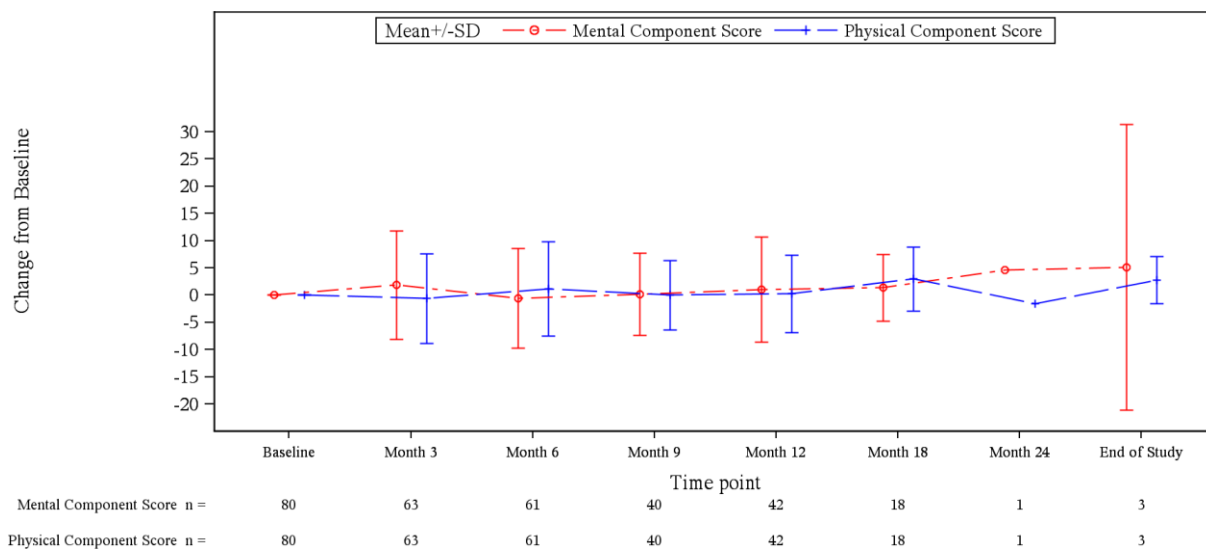


Abbildung 4-25: Veränderung des SF-36v2 gegenüber *Baseline* aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*)

Die Betrachtung der Veränderungen der SF-36v2-Werte über die Zeit zeigt sowohl im MCS als auch im PCS eine tendenzielle Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der *Baseline*. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist bereits drei Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion sichtbar und besteht auch 24 Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion (Tabelle 4-83, Tabelle 4-84 und Abbildung 4-25).

### Zusatzanalysen

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Zusatzanalyse, *Responder*-Analyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36v2 für die Summenscores PCS und MCS aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

PCS	Tisagenlecleucel N = 98				
	n	MID (3 Punkte)		15 % Skalenspannweite (10 Punkte)	
		<i>Responder</i> n (%)	<i>Non-Responder</i> n (%)	<i>Responder</i> n (%)	<i>Non-Responder</i> n (%)
Monat 3	96	25 (26,0)	71 (74,0)	5 (5,2)	91 (94,8)
Monat 6	95	26 (27,4)	69 (72,6)	5 (5,3)	90 (94,7)
Monat 9	87	16 (18,4)	71 (81,6)	1 (1,1)	86 (98,9)
Monat 12	79	14 (17,7)	65 (82,3)	2 (2,5)	77 (97,5)
Monat 18	61	9 (14,8)	52 (85,2)	1 (1,6)	60 (98,4)
Monat 24	24	0 (0,0)	24 (100)	0 (0,0)	24 (100)
Studienende <sup>2</sup>	8	1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0,0)	8 (100)



		<b>Tisagenlecleucel</b> N = 98			
<b>MCS</b>		<b>MID</b> (3 Punkte)		<b>15 % Skalenspannweite</b> (10 Punkte)	
	<b>n</b>	<i>Responder</i> <b>n (%)</b>	<i>Non-Responder</i> <b>n (%)</b>	<i>Responder</i> <b>n (%)</b>	<i>Non-Responder</i> <b>n (%)</b>
Monat 3	96	27 (28,1)	69 (71,9)	10 (10,4)	86 (89,6)
Monat 6	95	22 (23,2)	73 (76,8)	7 (7,4)	88 (92,6)
Monat 9	87	14 (16,1)	73 (83,9)	5 (5,7)	82 (94,3)
Monat 12	79	15 (19,0)	64 (81,0)	6 (7,6)	73 (92,4)
Monat 18	61	4 (6,6)	57 (93,4)	3 (4,9)	58 (95,1)
Monat 24	24	1 (4,2)	23 (95,8)	0 (0,0)	24 (100)
Studienende <sup>2</sup>	8	1 (12,5)	7 (87,5)	1 (12,5)	7 (87,5)

MID: *Minimal Important Difference*; MCS: *Mental Component Summary*; PCS: *Physical Component Summary*  
*Responder*: Patienten, bei denen zu dem betreffenden Zeitpunkt eine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert vorliegt, die den festgelegten Schwellenwert überschreitet.  
*Non-Responder*: Alle zu diesem Zeitpunkt erwarteten Patienten, die entweder den Schwellenwert nicht erreicht haben oder deren Daten zu diesem Zeitpunkt fehlen.  
<sup>1</sup>Entspricht den Patienten, bei denen ein Fragebogen zu erwarten war: Patienten, die die *Follow-Up*-Visite erreicht haben, nicht früher als vor 2 Visiten ein Progressionsereignis erlitten haben und nicht verstorben sind.  
<sup>2</sup>Als Studienende ist der Zeitpunkt definiert, zu dem alle Patienten die Monat-24-Visite beendet haben oder frühzeitig aus der Studie ausgeschieden sind.  
Quellen: pr\_e2202\_t3\_2\_6a; pr\_e2202\_t3\_2\_6b; pr\_e2202\_t3\_3\_6a; pr\_e2202\_t3\_3\_6b

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Zusatzanalyse, Zeit bis zur ersten Verbesserung zum Endpunkt SF-36v2 aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

		<b>Tisagenlecleucel</b> N = 80	
<b>PCS</b>		<b>MID</b> (3 Punkte)	<b>15 % Skalenspannweite</b> (10 Punkte) <sup>4</sup>
<b>Ereignisse (n (%))</b>			
Anzahl <sup>1</sup>		76	76
Erste Verbesserung		42 (55,3)	11 (14,5)
Zensiert			
Tod		2 (2,6)	3 (3,9)
Krankheitsprogression		12 (15,8)	23 (30,3)
Nächste Folgebehandlung		20 (26,3)	1 (1,3)
<b>Perzentile<sup>2</sup> der Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] – Monate</b>			
25 %		5,1 [4,5; 7,2]	N.E. [13,4; N.E.]
50 %		10,3 [7,2; N.E.]	N.E. [N.E.; N.E.]

	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 80	
75 %	N.E. [N.E.; N.E.]	N.E. [N.E.; N.E.]
<b>Ereigniswahrscheinlichkeit [95 %-KI]<sup>3</sup></b>		
Monat 3	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
Monat 6	32,3 [22,9; 44,2]	6,7 [2,9; 15,4]
Monat 9	46,2 [35,6; 58,2]	12,3 [6,6; 22,3]
Monat 12	54,8 [43,8; 66,5]	13,7 [7,6; 24,0]
Monat 15	56,4 [45,3; 68,0]	15,3 [8,7; 25,9]
Monat 18	56,4 [45,3; 68,0]	15,3 [8,7; 25,9]
Monat 21	59,0 [47,4; 70,8]	15,3 [8,7; 25,9]
Monat 24	59,0 [47,4; 70,8]	15,3 [8,7; 25,9]
Monat 27	59,0 [47,4; 70,8]	15,3 [8,7; 25,9]
Monat 30	N.E. [N.E.; N.E.]	15,3 [8,7; 25,9]
<b>MCS</b>	<b>MID</b> <b>(3 Punkte)</b>	<b>15 % Skalenspannweite</b> <b>(10 Punkte)<sup>4</sup></b>
<b>Ereignisse (n (%))</b>		
Anzahl <sup>1</sup>	76	76
Erste Verbesserung	40 (52,6)	17 (22,4)
Zensiert		
Tod	1 (1,3)	3 (3,9)
Krankheitsprogression	16 (21,1)	20 (26,3)
Nächste Folgebehandlung	1 (1,3)	1 (1,3)
<b>Perzentile<sup>2</sup> der Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] – Monate</b>		
25 %	5,0 [4,5; 7,0]	N.E. [7,2; N.E.]
50 %	11,8 [7,2; N.E.]	N.E. [N.E.; N.E.]
75 %	N.E. [N.E.; N.E.]	N.E. [N.E.; N.E.]
<b>Ereigniswahrscheinlichkeit [95 %-KI]<sup>3</sup></b>		
Monat 3	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
Monat 6	32,0 [22,7; 43,8]	12,0 [6,4; 21,8]
Monat 9	49,6 [39,0; 61,5]	17,4 [10,5; 28,1]
Monat 12	51,1 [40,3; 62,8]	18,8 [11,6; 29,8]
Monat 15	54,1 [43,2; 65,8]	23,4 [15,2; 35,1]
Monat 18	54,1 [43,2; 65,8]	23,4 [15,2; 35,1]
Monat 21	54,1 [43,2; 65,8]	23,4 [15,2; 35,1]
Monat 24	54,1 [43,2; 65,8]	23,4 [15,2; 35,1]
Monat 27	54,1 [43,2; 65,8]	23,4 [15,2; 35,1]
Monat 30	54,1 [43,2; 65,8]	23,4 [15,2; 35,1]

	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 80	
Monat 33	N.E. [N.E.; N.E.]	N.E. [N.E.; N.E.]
<p>KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; MSC: <i>Mental Component Summary</i>; PSC: <i>Physical Component Summary</i>; N.E.: Nicht schätzbar (<i>Not Estimable</i>)</p> <p><sup>1</sup>Anzahl der Patienten mit <i>Baseline</i>-Wert und mindestens einem Wert nach <i>Baseline</i>.</p> <p><sup>2</sup>Perzentile mit 95 %-KI werden mittels der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt.</p> <p><sup>3</sup>Die Bestimmung der Ereignisfreiheit erfolgte basierend auf den Kaplan-Meier-Plots. Für die KI der Kaplan-Meier-Schätzer wurde die Greenwood-Formel verwendet.</p> <p><sup>4</sup>Für die beiden <i>Component Summaries</i> des SF-36 wird die Skalenspannweite der empirischen Minima und Maxima aus der Normstichprobe von 2009 für die Bestimmung des Responsekriteriums verwendet, wodurch sich bei 15 % der Skalenspannweite ein Responsekriterium von knapp 10 Punkten für die beiden <i>Component Summaries</i> ergibt.</p> <p>Quellen: pr_e2202_t3_5_6a; pr_e2202_t3_5_6b; pr_e2202_t3_6_6a; pr_e2202_t3_6_6b</p>		

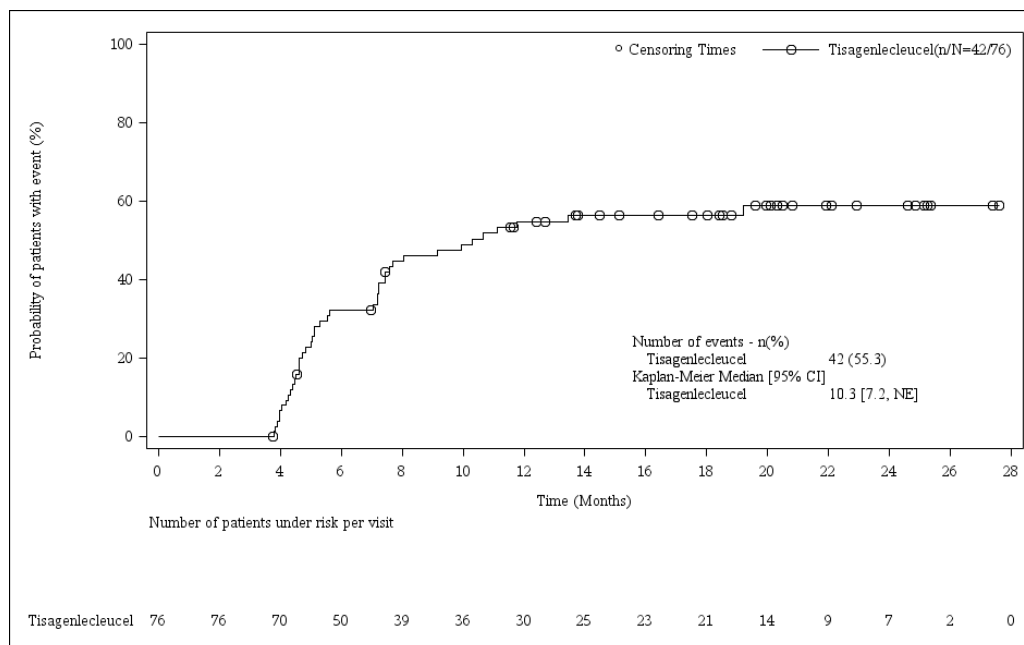


Abbildung 4-26: Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von 3 Punkten des SF-36v2 PCS aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

CI: *Confidence Intervall* (Konfidenzintervall); PSC: *Physical Component Summary*; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt

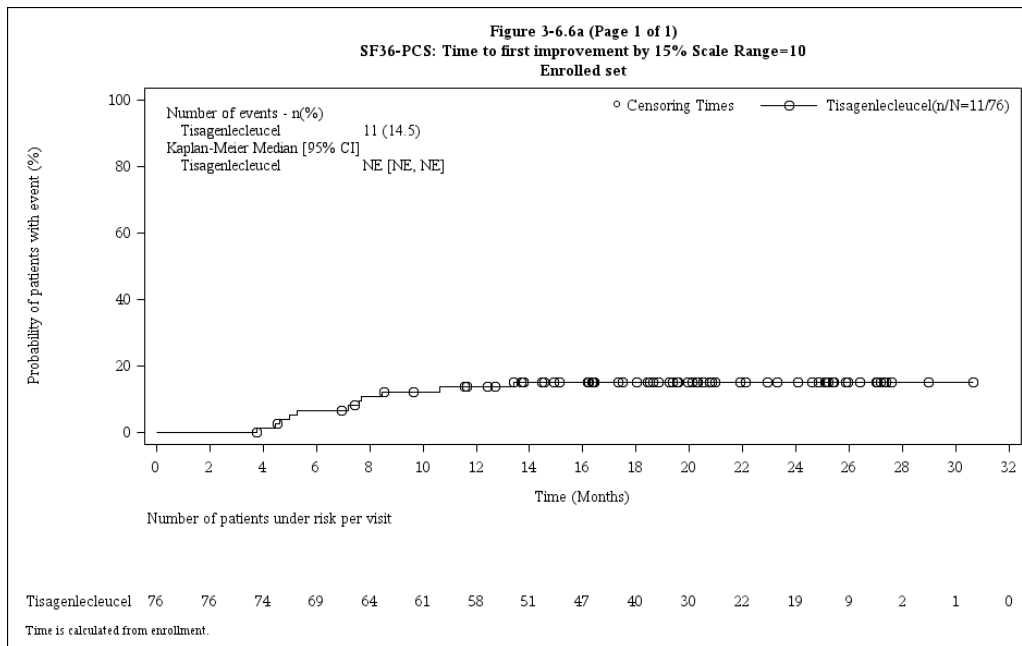


Abbildung 4-27: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (10 Punkte) des SF-36v2 PCS aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

CI: *Confidence Intervall* (Konfidenzintervall); PSC: *Physical Component Summary*; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt

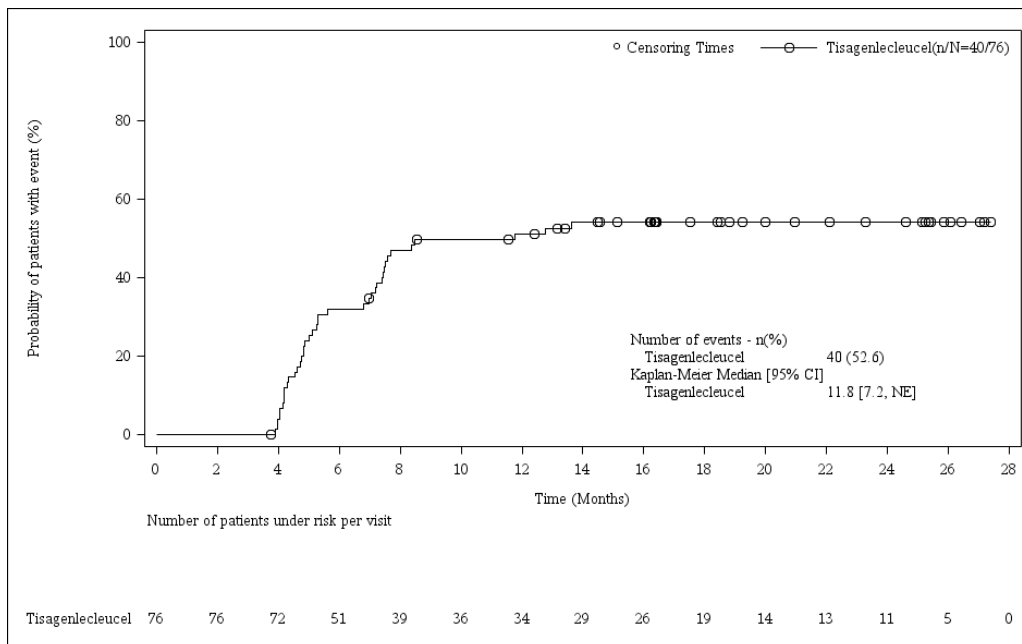


Abbildung 4-28: Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von 3 Punkten des SF-36v2 MCS aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

CI: *Confidence Intervall* (Konfidenzintervall); MSC: *Mental Component Summary*; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt

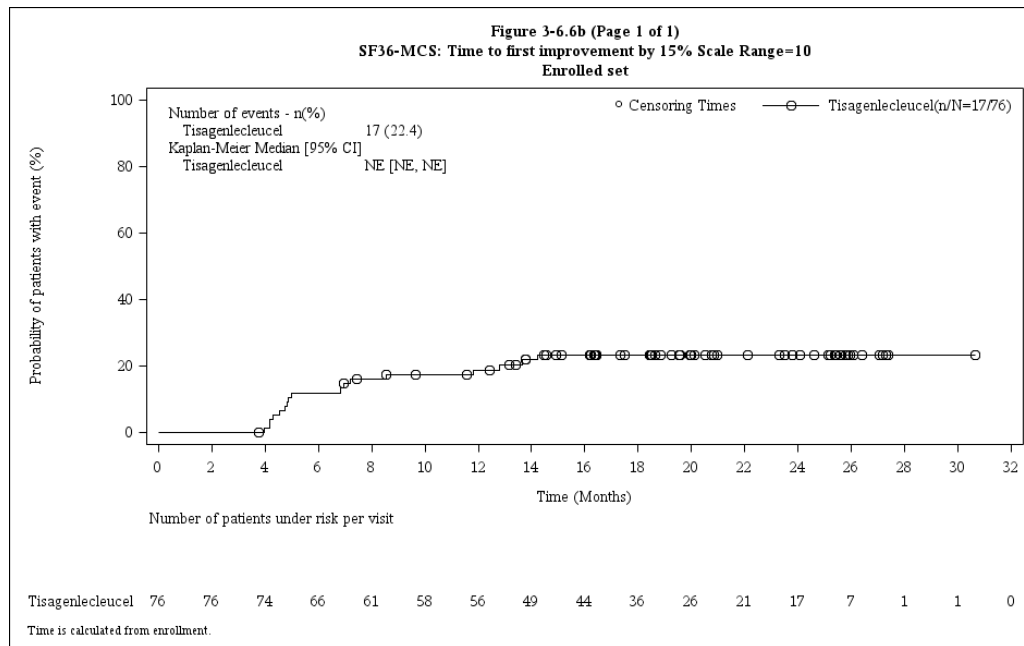


Abbildung 4-29: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (10 Punkte) des SF-36v2 MCS aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

CI: *Confidence Intervall* (Konfidenzintervall); MSC: *Mental Component Summary*; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt

Die *Responder*-Auswertungen des SF-36v2 zeigen über die Studiendauer hinweg betrachtet eine tendenzielle Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der *Baseline*. Dies ist ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion sowohl in der Analyse der *PCS* bei 17,7 % Patienten der Fall als auch bei der Betrachtung der *MCS* bei 19 % der Patienten.

Bei der Anwendung von 15 % der Skalenspannweite zeigen 2,5 % der Patienten eine Verbesserung der *PCS* und 7,6 % der Patienten der *MCS* zu Monat 12 (Tabelle 4-85).

Insgesamt haben 55,3 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um eine MID von drei Punkten in der *PCS* während der Studie ELARA erreicht. Unter Verwendung der definierten Skalenspannweite von 15 % (10 Punkte) erreichten 14,5 % der Patienten eine Verbesserung in der *PCS*.

Bezogen auf die *MCS* erreichten 52,6 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um eine MID von drei Punkten und 22,4 % bezüglich der definierten Skalenspannweite von 15 % (10 Punkte) (Tabelle 4-86). Die Wahrscheinlichkeit eine Verbesserung im SF-36v2 zu erreichen, nimmt über den Studienverlauf sowohl für die *PCS* als auch die *MCS* zu und bleibt ab Monat 12 konstant (Abbildung 4-26 bis Abbildung 4-29).

***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

An der Studie ELARA waren größtenteils Patienten aus Europa (45,9 %) und den USA (28,6 %) beteiligt. Die eingeschlossenen Patienten waren überwiegend kaukasischer Abstammung (82,7 %). Außerdem ist anzunehmen, dass der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Somit sind die Ergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.3.3.1.7 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-Lym – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ELARA	<p>In der Studie ELARA wird die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels FACT-Lym erhoben. Beim FACT-Lym handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument für Lymphom-Patienten.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Der FACT-Lym wurde während des Screenings (6 bis 10 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion) und in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 und 60 (Studienende<sup>1</sup>) (<math>\pm</math> 14 Tage) erhoben. Darüber hinaus wurde der FACT-Lym bei Patienten mit Krankheitsprogression oder Rezidiv über die nächsten beiden Studienvisiten weiter erhoben.</p> <p>Der FACT-Lym wurde mit elektronischen Geräten wie bspw. einem Tablet erhoben, wobei der Fragebogen stets ausgefüllt werden sollte, bevor andere klinische Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Fragen sollten in der Sprache ausgefüllt werden, mit der der Patient am besten vertraut ist. Der Studienkoordinator sollte die Antworten der Patienten auf Vollständigkeit überprüfen und die Patienten auffordern, fehlende Antworten zu ergänzen.</p> <p><b><u>Analyse</u></b></p> <p>Die Analyse des FACT-Lym erfolgte basierend auf der ITT-Population mittels deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median). Außerdem wird die Veränderung gegenüber der <i>Baseline</i> zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten dargestellt. Zur Analyse wurde ein <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix für die Erhebungszeitpunkte verwendet. In dem MMRM wurde die Visite als Faktor mit festem Effekt und der <i>Baseline</i>-Wert als Kovariable in die Analyse miteinbezogen. Die Parameter wurden unter Verwendung einer <i>Maximum-Likelihood</i>-Schätzung unter der Annahme von <i>Missing at Random</i> (MAR) bei fehlenden Daten geschätzt. Die Homogenität des Ansprechens über die Zeit wird mittels <i>Least-Square</i>-Schätzungen und zweiseitigen 95 %-KI zu <i>Baseline</i><sup>2</sup>, den Monaten 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 und 60 dargestellt.</p> <p><i>Responder</i>-Analysen und die Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von mindestens 2,9 Punkten (FACT-LymS), 5,5 Punkten (FACT-LYM TOI), 3 Punkten (FACT-G), 6,5 Punkten (FACT-Gesamtscore) sowie einer Skalenspannweite von mindestens 15 % werden ebenfalls dargestellt. 15 % der jeweiligen Skalenspannweite entsprechen: 9 Punkten (FACT-LymS), 17,4 Punkten (FACT-LYM TOI), 16,2 Punkten (FACT-G), 25,2 Punkten (FACT-Gesamtscore). Patienten mit ungewissem klinischem Ansprechen oder fehlenden Daten werden als <i>Non-Responder</i> ausgewertet.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten Verbesserung wird für Ereignisse, die sich aus dem Schwellenwert der MID und 15 % der Skalenspannweite ergeben, getrennt analysiert.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten Verbesserung ist definiert als die Zeit von der Aufnahme in die Studie bis zum Auftreten eines Ereignisses, das als erste PRO-Verbesserung (Veränderung größer / gleich dem definierten Schwellenwert der jeweiligen Skala) definiert ist. Wenn bei einem Patienten kein Ereignis eingetreten ist, wird er zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Bewertung, des Todes, der Progression oder des Beginns einer neuen Anti-Lymphom-Therapie zensiert. Wenn eine Krankheitsprogression nachgewiesen wird, wird die PRO-Erhebung für zwei weitere Visiten fortgesetzt, aber die Zensierung findet zum Datum der Progression oder zum Beginn der neuen Anti-Lymphom-Therapie statt.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten Verbesserung wird nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Der Medianwert der ersten Verbesserung sowie der Anteil der Patienten, bei denen nach 3, 6, 9 und 12 Monaten kein Ereignis auftrat, werden zusammen mit dem 95 %-Konfidenzintervall angegeben.</p> <p><b><u>Dargestellte Analysen</u></b></p> <p><b><u>Hauptanalyse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderungen gegenüber der <i>Baseline</i></li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitlicher Verlauf der Änderung der einzelnen Subskalen des FACT-Lym (MMRM)</li> </ul> <p><u>Zusatzanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responder-Analyse mit MID der jeweiligen Subskalen</li> <li>• Responder-Analyse bei einer Skalenspannweite von 15 % der jeweiligen Subskalen</li> <li>• Zeit bis zur ersten Verbesserung um die MID der jeweiligen Subskalen</li> <li>• Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine Skalenspannweite von mindestens 15 % der jeweiligen Subskalen</li> </ul> <p>Die dargestellten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 03.08.2021. In Anhang 4-G werden ergänzend die Analysen des Datenschnitt vom 29.03.2021 dargestellt.</p> <p><u>Auswertungspopulation</u></p> <p>Die Analyse wurde auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.</p>
<p>MID: <i>Minimal Clinical Important Difference</i>; FACT-Lym: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma</i>; FACT-G: <i>FACT-General</i>; FACT-LymS: <i>FACT-Lymphoma Subscale</i>; FACT-Lym TOI: <i>FACT-Lymphoma Trial Outcome Index</i>; PRO: <i>Patienten berichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcome)</i>; PWB: <i>körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being)</i>; SWB: <i>Soziales/familiäres Wohlbefinden (Social / Family Well-Being)</i>; EWB: <i>Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being)</i>; FWB: <i>Funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-Being)</i></p> <p><sup>1</sup>Als Studienende für Patienten ist der Zeitpunkt der Monat-60-Visite oder das frühzeitige Ausscheiden aus der Studie definiert.</p> <p><sup>2</sup>Als <i>Baseline</i> ist der letzte Wert vor der Tisagenlecleucel-Infusion definiert.</p>

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

Da es sich bei der Studie ELARA um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht erforderlich und wird auch nicht für die einzelnen Endpunkte vorgenommen (Abschnitt 4.2.4).

Die Tabelle 4-87 stellt die Rücklaufquoten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten dar. Zu dem Zeitpunkt des Datenschnitts am 03.08.2021 betrug die mediane Beobachtungszeit 20,8 Monate und 79 der 98 Patienten hatten die Studienvsiste zu Monat 12 absolviert. Die Rücklaufquote bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, für die eine Erhebung zu erwarten war und betrug in den ersten sechs Monaten nach der Tisagenlecleucel-Infusion  $\geq 69\%$ .



Tabelle 4-87: Rücklaufquoten für den FACT-Lym nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

Tisagenlecleucel		
	Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung <sup>1</sup> (N)	Rücklaufquote n (%)
<i>Baseline</i> <sup>2</sup>	98	80 (81,6)
Monat 3	96	71 (74,0)
Monat 6	95	66 (69,5)
Monat 9	87	47 (54,0)
Monat 12	79	51 (64,6)
Monat 18	61	35 (57,4)
Monat 24	24	12 (50,0)
<sup>1</sup> Entspricht den Patienten, von denen ein Fragebogen zu erwarten war: Patienten, die die <i>Follow-Up</i> -Visite erreicht haben, nicht früher als vor zwei Visiten ein Progressionsereignis erlitten haben und nicht verstorben sind. <sup>2</sup> Als <i>Baseline</i> ist der letzte Wert vor der Tisagenlecleucel-Infusion definiert. N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Erhaltene Fragebögen zum Erhebungszeitpunkt Quelle: pr_e2202_t1_16		

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.

### Ergebnisse der Studie ELARA

#### Hauptanalysen

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Hauptanalyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung des FACT-Lym gegenüber *Baseline* mittels MMRM-Analyse aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

<b>Tisagenlecleucel</b>			
N = 80			
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>	N <sup>1</sup>	LSM <sup>2</sup> (SE)	[95 %-KI]
<b>FACT-LymS</b>			
Monat 3	64	1,7 (0,79)	[0,10; 3,25]
Monat 6	61	1,7 (0,83)	[0,03; 3,35]
Monat 9	42	0,6 (0,88)	[-1,17; 2,39]
Monat 12	44	2,2 (0,64)	[0,86; 3,45]
Monat 18	31	2,9 (0,78)	[1,32; 4,51]
Monat 24	11	4,2 (1,27)	[1,40; 7,02]
Studienende <sup>3</sup>	5	0,7 (1,67)	[-4,05; 5,39]
<b>FACT-Lym TOI</b>			
Monat 3	63	2,9 (1,60)	[-0,31; 6,09]
Monat 6	61	2,1 (1,69)	[-1,25; 5,52]
Monat 9	42	0,6 (1,74)	[-2,90; 4,11]
Monat 12	44	2,8 (1,34)	[0,10; 5,49]
Monat 18	31	5,8 (1,66)	[2,43; 9,21]
Monat 24	11	8,3 (2,77)	[2,21; 14,46]
Studienende <sup>3</sup>	5	0,4 (5,01)	[-13,49; 14,37]
<b>FACT-G</b>			
Monat 3	63	2,9 (1,33)	[0,23; 5,54]
Monat 6	61	-0,1 (1,67)	[-3,46; 3,24]
Monat 9	42	-0,9 (1,90)	[-4,71; 2,95]
Monat 12	44	0,9 (1,60)	[-2,28; 4,17]
Monat 18	31	6,3 (2,11)	[1,97; 10,59]
Monat 24	11	7,1 (2,66)	[1,20; 12,92]
Studienende <sup>3</sup>	5	-5,6 (7,32)	[-25,93; 14,77]

<b>Tisagenlecleucel</b>			
N = 80			
<b>Veränderung gegenüber <i>Baseline</i></b>	<b>N<sup>1</sup></b>	<b>LSM<sup>2</sup> (SE)</b>	<b>[95 %-KI]</b>
<b>FACT-Gesamtscore</b>			
Monat 3	63	4,5 (1,98)	[0,57; 8,51]
Monat 6	61	1,6 (2,27)	[-2,88; 6,18]
Monat 9	42	-0,2 (2,49)	[-5,27; 4,81]
Monat 12	44	3,1 (1,99)	[-0,92; 7,11]
Monat 18	31	9,3 (2,46)	[4,23; 14,29]
Monat 24	11	10,9 (3,66)	[2,81; 18,96]
Studienende <sup>3</sup>	5	-4,8 (8,60)	[-28,77; 19,08]
<p>FACT-Lym: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma</i>; FACT-G: FACT-General; FACT-LymS: <i>FACT-Lymphoma Subscale</i>; FACT-Lym TOI: <i>FACT-Lymphoma Trial Outcome Index</i>; LSM: <i>Least Square Mean</i>; SE: Standard Fehler (<i>Standard Error</i>)</p> <p><sup>1</sup>Anzahl an Patienten mit vorhanden <i>Baseline</i>-Werten und Werten zu der jeweiligen Visite.</p> <p><sup>2</sup>Die Veränderung gegenüber der <i>Baseline</i> wurde für die einzelnen Studienvisiten basierend auf einer MMRM-Analyse mit unstrukturierter Kovarianzmatrix berechnet.</p> <p><sup>3</sup>Als Studienende ist der Zeitpunkt definiert, zu dem alle Patienten die Monat-60-Visite beendet haben oder frühzeitig aus der Studie ausgeschieden sind.</p> <p>Quellen: pr_e2202_t3_4_4a; pr_e2202_t3_4_4b; pr_e2202_t3_4_4c; pr_e2202_t3_4_4d</p>			

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Hauptanalyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung des FACT-Lym gegenüber *Baseline* der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021 – weitere Untersuchungen)

	<b>Tisagenlecleucel</b>							
	N = 98							
	<b>Emotionales Wohlbefinden</b>	<b>Funktionelles Wohlbefinden</b>	<b>Körperliches Wohlbefinden</b>	<b>Soziales/familiäres Wohlbefinden</b>	<b>FACT-LymS</b>	<b>FACT-Lym TOI</b>	<b>FACT-G</b>	<b>FACT-Gesamtscore</b>
<b>Baseline<sup>1</sup></b>								
n	80	80	80	80	80	80	80	80
Mittelwert (SD)	17,6 (4,26)	18,7 (5,55)	22,2 (5,36)	22,0 (5,70)	45,4 (8,79)	86,3 (17,31)	80,5 (16,53)	125,9 (23,78)
<b>Monat 3</b>								
n	71	70	71	71	71	70	70	70
Mittelwert (SD)	19,0 (4,26)	19,4 (5,67)	23,7 (4,76)	22,7 (4,79)	47,9 (8,50)	90,8 (17,30)	84,7 (15,56)	132,5 (23,11)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>								
n	64	63	64	64	64	63	63	63
Mittelwert (SD)	1,2 (3,99)	0,2 (5,08)	0,9 (4,02)	0,2 (3,45)	1,6 (7,18)	2,7 (14,08)	2,6 (11,59)	4,2 (17,30)
<b>Monat 6</b>								
n	66	66	66	66	66	66	66	66
Mittelwert (SD)	18,1 (4,24)	18,1 (5,79)	23,2 (4,37)	20,2 (6,68)	46,8 (8,76)	88,1 (16,74)	79,6 (16,76)	126,4 (23,84)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>								
n	61	61	61	61	61	61	61	61
Mittelwert (SD)	0,9 (3,50)	-0,5 (5,71)	1,1 (4,68)	-1,2 (4,80)	2,0 (7,01)	2,7 (14,78)	0,4 (14,37)	2,4 (19,28)
<b>Monat 9</b>								
n	47	47	47	47	47	47	47	47
Mittelwert (SD)	18,3 (4,25)	18,2 (5,57)	22,7 (5,24)	19,4 (6,42)	46,5 (8,75)	87,5 (17,03)	78,7 (17,26)	125,2 (24,39)

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

	<b>Tisagenlecleucel</b>							
	N = 98							
	<b>Emotionales Wohlbefinden</b>	<b>Funktionelles Wohlbefinden</b>	<b>Körperliches Wohlbefinden</b>	<b>Soziales/familiäres Wohlbefinden</b>	<b>FACT-LymS</b>	<b>FACT-Lym TOI</b>	<b>FACT-G</b>	<b>FACT-Gesamtscore</b>
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>								
n	42	42	42	42	42	42	42	42
Mittelwert (SD)	1,2 (3,20)	0,0 (5,85)	0,1 (3,23)	-1,7 (4,73)	0,6 (5,51)	0,7 (11,57)	-0,4 (12,97)	0,2 (16,53)
<b>Monat 12</b>								
n	51	51	51	51	51	51	51	51
Mittelwert (SD)	18,9 (3,82)	18,7 (5,38)	23,4 (4,95)	20,7 (5,97)	48,0 (7,15)	90,1 (15,44)	81,7 (15,54)	129,7 (21,42)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>								
n	44	44	44	44	44	44	44	44
Mittelwert (SD)	1,4 (3,06)	-0,3 (4,48)	0,8 (2,78)	-1,1 (4,87)	2,0 (4,96)	2,6 (9,86)	0,8 (11,70)	2,9 (14,87)
<b>Monate 18</b>								
n	35	35	35	35	35	35	35	35
Mittelwert (SD)	19,8 (3,82)	19,3 (7,34)	23,3 (5,12)	21,9 (6,34)	48,1 (9,37)	90,6 (19,75)	84,3 (19,68)	132,3 (27,75)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>								
n	31	31	31	31	31	31	31	31
Mittelwert (SD)	3,0 (3,51)	1,1 (5,61)	2,1 (3,33)	0,6 (5,06)	3,1 (5,25)	6,3 (10,98)	6,8 (13,54)	9,9 (16,44)
<b>Monat 24</b>								
n	12	12	12	12	12	12	12	12
Mittelwert (SD)	22,1 (2,87)	22,4 (6,83)	24,4 (5,45)	25,1 (4,10)	52,8 (6,77)	99,7 (18,37)	94,0 (15,31)	146,8 (21,78)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mittelwert (SD)	2,4 (2,06)	1,8 (4,56)	0,6 (2,58)	-1,8 (3,68)	2,4 (4,59)	4,8 (9,65)	3,0 (8,93)	5,4 (12,47)

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

	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 98							
	<b>Emotionales Wohlbefinden</b>	<b>Funktionelles Wohlbefinden</b>	<b>Körperliches Wohlbefinden</b>	<b>Soziales/familiäres Wohlbefinden</b>	<b>FACT-LymS</b>	<b>FACT-Lym TOI</b>	<b>FACT-G</b>	<b>FACT-Gesamtscore</b>
<b>Studienende<sup>2</sup></b>								
n	5	5	5	5	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	13,6 (5,08)	18,2 (8,56)	21,0 (5,87)	22,8 (6,80)	45,8 (5,81)	85,0 (16,81)	75,6 (19,97)	121,4 (24,33)
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>								
n	5	5	5	5	5	5	5	5
Mittelwert (SD)	-2,4 (8,56)	0,8 (4,32)	0,0 (7,38)	-3,8 (5,63)	1,2 (6,46)	2,0 (16,42)	-5,4 (19,68)	-4,2 (24,99)
SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> ); FACT-Lym: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma</i> ; FACT-G: FACT-General; FACT-LymS: <i>FACT-Lymphoma Subscale</i> ; FACT-Lym TOI: <i>FACT-Lymphoma Trial Outcome Index</i> <sup>1</sup> Als <i>Baseline</i> ist der letzte Wert vor der Tisagenlecleucel-Infusion definiert. <sup>2</sup> Als Studienende ist der Zeitpunkt definiert, zu dem alle Patienten die Monat-60-Visite beendet haben oder frühzeitig aus der Studie ausgeschieden sind. n: Erhaltene Fragebögen zum Erhebungszeitpunkt Quellen: pr_e2202_t3_1_4a; pr_e2202_t3_1_4b; pr_e2202_t3_1_4c; pr_e2202_t3_1_4d								

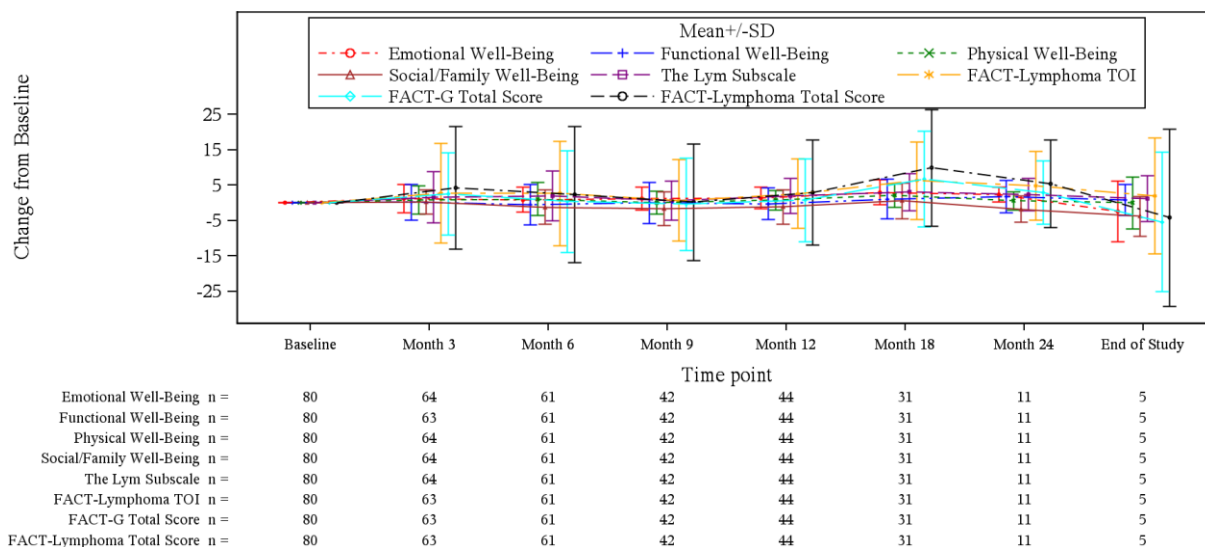


Abbildung 4-30: Veränderung des FACT-Lym gegenüber Baseline aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); FACT-Lym: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma*; FACT-G: *FACT-General*; FACT-LymS: *FACT-Lymphoma Subscale*; FACT-Lym TOI: *FACT-Lymphoma Trial Outcome Index*

Die Betrachtung der Veränderungen der FACT-Lym-Werte über die Zeit zeigen eine allgemeine Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der *Baseline*. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist bereits drei Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion sichtbar und besteht auch 24 Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion (Tabelle 4-88, Tabelle 4-89 und Abbildung 4-30).

**Zusatzanalysen**

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Zusatzanalyse, *Responder*-Analyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-Lym aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

		Tisagenlecleucel N = 98			
FACT-LymS	n	MID (2,9 Punkte)		15 % Skalenspannweite (9 Punkte)	
		<i>Responder</i> n (%)	<i>Non-Responder</i> n (%)	<i>Responder</i> n (%)	<i>Non-Responder</i> n (%)
Monat 3	96	29 (30,2)	67 (69,8)	7 (7,3)	89 (92,7)
Monat 6	95	25 (26,3)	70 (73,7)	7 (7,4)	88 (92,6)
Monat 9	87	16 (18,4)	71 (81,6)	1 (1,1)	86 (98,9)
Monat 12	79	20 (25,3)	59 (74,7)	5 (6,3)	74 (93,7)
Monat 18	61	17 (27,9)	44 (72,1)	3 (4,9)	58 (95,1)
Monat 24	24	6 (25,0)	18 (75,0)	1 (4,2)	23 (95,8)
Studienende <sup>2</sup>	8	1 (12,5)	7 (87,5)	1 (12,5)	7 (87,5)

		<b>Tisagenlecleucel</b> N = 98			
<b>FACT-Lym TOI</b>		<b>MID</b> (5,5 Punkte)		<b>15 % Skalenspannweite</b> (17,4 Punkte)	
	<b>n</b>	<b>Responder</b> <b>n (%)</b>	<b>Non-Responder</b> <b>n (%)</b>	<b>Responder</b> <b>n (%)</b>	<b>Non-Responder</b> <b>n (%)</b>
Monat 3	96	25 (26,0)	71 (74,0)	7 (7,3)	89 (92,7)
Monat 6	95	21 (22,1)	74 (77,9)	7 (7,4)	88 (92,6)
Monat 9	87	15 (17,2)	72 (82,8)	3 (3,4)	84 (96,6)
Monat 12	79	17 (21,5)	62 (78,5)	3 (3,8)	76 (96,2)
Monat 18	61	17 (27,9)	44 (72,1)	4 (6,6)	57 (93,4)
Monat 24	24	6 (25,0)	18 (75,0)	1 (4,2)	23 (95,8)
Studienende <sup>2</sup>	8	2 (25,0)	6 (75,0)	1 (12,5)	7 (87,5)
<b>FACT-G</b>		<b>MID</b> (3 Punkte)		<b>15 % Skalenspannweite</b> (16,2 Punkte)	
	<b>n</b>	<b>Responder</b> <b>n (%)</b>	<b>Non-Responder</b> <b>n (%)</b>	<b>Responder</b> <b>n (%)</b>	<b>Non-Responder</b> <b>n (%)</b>
Monat 3	96	31 (32,3)	65 (67,7)	7 (7,3)	89 (92,7)
Monat 6	95	25 (26,3)	70 (73,7)	6 (6,3)	89 (93,7)
Monat 9	87	14 (16,1)	73 (83,9)	3 (3,4)	84 (96,6)
Monat 12	79	20 (25,3)	59 (74,7)	2 (2,5)	77 (97,5)
Monat 18	61	22 (36,1)	39 (63,9)	7 (11,5)	54 (88,5)
Monat 24	24	6 (25,0)	18 (75,0)	1 (4,2)	23 (95,8)
Studienende <sup>2</sup>	8	2 (25,0)	6 (75,0)	0 (0,0)	8 (100)
<b>FACT- Gesamtscore</b>		<b>MID</b> (6,5 Punkte)		<b>15 % Skalenspannweite</b> (25,2 Punkte)	
	<b>n</b>	<b>Responder</b> <b>n (%)</b>	<b>Non-Responder</b> <b>n (%)</b>	<b>Responder</b> <b>n (%)</b>	<b>Non-Responder</b> <b>n (%)</b>
Monat 3	96	26 (27,1)	70 (72,9)	6 (6,3)	90 (93,8)
Monat 6	95	25 (26,3)	70 (73,7)	5 (5,3)	90 (94,7)
Monat 9	87	12 (13,8)	75 (86,2)	3 (3,4)	84 (96,6)
Monat 12	79	14 (17,7)	65 (82,3)	2 (2,5)	77 (97,5)
Monat 18	61	16 (26,2)	45 (73,8)	4 (6,6)	57 (93,4)
Monat 24	24	5 (20,8)	19 (79,2)	2 (8,3)	22 (91,7)
Studienende <sup>2</sup>	8	2 (25,0)	6 (75,0)	0 (0,0)	8 (100)
<p>MID: <i>Minimal Important Difference</i>; FACT-Lym: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma</i>;            FACT-G: <i>FACT-General</i>; FACT-LymS: <i>FACT-Lymphoma Subscale</i>; FACT-Lym TOI: <i>FACT-Lymphoma            Trial Outcome Index</i>  <i>Responder</i>: Patienten, bei denen zu dem betreffenden Zeitpunkt eine Veränderung gegenüber dem            Ausgangswert vorliegt, die den festgelegten Schwellenwert überschreitet.</p>					



<b>Tisagenlecleucel</b> N = 98
<p><i>Non-Responder</i>: Alle zu diesem Zeitpunkt erwarteten Patienten, die entweder den Schwellenwert nicht erreicht haben oder deren Daten zu diesem Zeitpunkt fehlen.</p> <p><sup>1</sup>Entspricht den Patienten, von denen ein Fragebogen zu erwarten war: Patienten, die die <i>Follow-Up</i>-Visite erreicht haben, nicht früher als vor zwei Visiten ein Progressionsereignis erlitten haben und nicht verstorben sind.</p> <p><sup>2</sup>Als Studienende ist der Zeitpunkt definiert, zu dem alle Patienten die Monat-60-Visite beendet haben oder frühzeitig aus der Studie ausgeschieden sind.</p> <p>Quellen: pr_e2202_t3_2_4a; pr_e2202_t3_2_4b; pr_e2202_t3_2_4c; pr_e2202_t3_2_4d; pr_e2202_t3_3_4a; pr_e2202_t3_3_4b; pr_e2202_t3_3_4c; pr_e2202_t3_3_4d</p>

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Zusatzanalyse, Zeit bis zur ersten Verbesserung zum Endpunkt FACT-Lym aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 80	
<b>FACT-LymS</b>	<b>MID</b> <b>(2,9 Punkte)</b>	<b>15 % Skalenspannweite</b> <b>(9 Punkte)</b>
<b>Ereignisse (n (%))</b>		
Anzahl <sup>1</sup>	77	77
Erste Verbesserung	52 (67,5)	18 (23,4)
Zensiert		
Tod	3 (3,9)	3 (3,9)
Krankheitsprogression	8 (10,4)	22 (28,6)
Nächste Folgebehandlung	14 (18,2)	1 (1,3)
<b>Perzentile<sup>2</sup> der Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] – Monate</b>		
25 %	5,1 [4,6; 7,0]	19,4 [9,1; N.E.]
50 %	7,6 [7,0; 12,8]	N.E. [25,8; N.E.]
75 %	N.E. [13,4; N.E.]	N.E. [NE; N.E.]
<b>Ereigniswahrscheinlichkeit [95 %-KI]<sup>3</sup></b>		
Monat 3	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
Monat 6	32,9 [23,6; 44,7]	9,2 [4,5; 18,4]
Monat 9	55,4 [44,7; 66,8]	14,6 [8,4; 24,8]
Monat 12	59,5 [48,7; 70,6]	17,3 [10,4; 28,0]
Monat 15	66,9 [56,1; 77,3]	20,4 [12,8; 31,7]
Monat 18	66,9 [56,1; 77,3]	20,4 [12,8; 31,7]
Monat 21	72,7 [60,7; 83,5]	25,1 [16,1; 37,7]
Monat 24	72,7 [60,7; 83,5]	25,1 [16,1; 37,7]
Monat 27	72,7 [60,7; 83,5]	32,6 [18,8; 52,5]
Monat 30	72,7 [60,7; 83,5]	32,6 [18,8; 52,5]
Monat 33	N.E. [N.E.; N.E.]	N.E. [N.E.; N.E.]

	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 80	
<b>FACT-Lym TOI</b>	<b>MID</b> <b>(5,5 Punkte)</b>	<b>15 % Skalenspannweite</b> <b>(17,4 Punkte)</b>
<b>Ereignisse (n (%))</b>		
Anzahl <sup>1</sup>	77	77
Erste Verbesserung	47 (61,0)	14 (18,2)
Zensiert		
Tod	3 (3,9)	3 (3,9)
Krankheitsprogression	14 (18,2)	22 (28,6)
Nächste Folgebehandlung	13 (16,9)	1 (1,3)
<b>Perzentile<sup>2</sup> der Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] – Monate</b>		
25 %	5,3 [4,6; 7,2]	N.E. [9,1; N.E.]
50 %	9,2 [7,2; 19,7]	N.E [N.E; N.E]
75 %	N.E. [19,7; N.E.]	N.E [N.E; N.E]
<b>Ereigniswahrscheinlichkeit [95 %-KI]<sup>3</sup></b>		
Monat 3	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
Monat 6	28,9 [20,1; 40,6]	9,2 [4,5; 18,4]
Monat 9	49,2 [38,5; 61,0]	14,6 [8,4; 24,8]
Monat 12	53,3 [42,5; 64,9]	17,4 [10,5; 28,1]
Monat 15	57,9 [46,9; 69,3]	19,0 [11,7; 30,0]
Monat 18	57,9 [46,9; 69,3]	19,0 [11,7; 30,0]
Monat 21	66,4 [53,9; 78,5]	19,0 [11,7; 30,0]
Monat 24	66,4 [53,9; 78,5]	19,0 [11,7; 30,0]
Monat 27	71,2 [57,1; 84,0]	19,0 [11,7; 30,0]
Monat 30	71,2 [57,1; 84,0]	19,0 [11,7; 30,0]
Monat 33	N.E [N.E; N.E]	N.E [N.E; N.E]
<b>FACT-G</b>	<b>MID</b> <b>(3 Punkte)</b>	<b>15 % Skalenspannweite</b> <b>(16,2 Punkte)</b>
<b>Ereignisse (n (%))</b>		
Anzahl <sup>1</sup>	77	77
Erste Verbesserung	53 (68,8)	15 (19,5)
Zensiert		
Tod	3 (3,9)	3 (3,9)
Krankheitsprogression	11 (14,3)	25 (32,5)
Nächste Folgebehandlung	10 (13,0)	1 (1,3)

	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 80	
<b>Perzentile<sup>2</sup> der Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] – Monate</b>		
25 %	4,9 [4,3; 5,3]	20,3 [10,2; NE]
50 %	7,6 [7,0; 13,0]	N.E. [N.E.; N.E.]
75 %	19,7 [13,8; N.E.]	N.E. [N.E.; N.E.]
<b>Ereigniswahrscheinlichkeit [95 %-KI]<sup>3</sup></b>		
Monat 3	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
Monat 6	36,8 [27,1; 48,7]	9,3 [4,5; 18,5]
Monat 9	57,2 [46,3; 68,5]	13,4 [7,4; 23,5]
Monat 12	58,7 [47,8; 69,9]	14,8 [8,5; 25,2]
Monat 15	66,2 [55,2; 76,8]	14,8 [8,5; 25,2]
Monat 18	66,2 [55,2; 76,8]	14,8 [8,5; 25,2]
Monat 21	79,2 [66,2; 89,8]	25,7 [15,7; 40,4]
Monat 24	79,2 [66,2; 89,8]	25,7 [15,7; 40,4]
Monat 27	79,2 [66,2; 89,8]	25,7 [15,7; 40,4]
Monat 30	79,2 [66,2; 89,8]	25,7 [15,7; 40,4]
Monat 33	N.E. [N.E.; N.E.]	N.E. [N.E.; N.E.]
<b>FACT-Gesamtscore</b>	<b>MID (6,5 Punkte)</b>	<b>15 % Skalenspannweite (25,2 Punkte)</b>
<b>Ereignisse (n (%))</b>		
Anzahl <sup>1</sup>	77	77
Erste Verbesserung	47 (61,0)	12 (15,6)
Zensiert		
Tod	3 (3,9)	3 (3,9)
Krankheitsprogression	14 (18,2)	24 (31,2)
Nächste Folgebehandlung	13 (16,9)	1 (1,3)
<b>Perzentile<sup>2</sup> der Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] – Monate</b>		
25 %	5,3 [4,6; 7,2]	N.E. [19,4; N.E.]
50 %	8,3 [7,2; 19,5]	N.E. [N.E.; N.E.]
75 %	N.E. [19,5; N.E.]	N.E. [N.E.; N.E.]
<b>Ereigniswahrscheinlichkeit [95 %-KI]<sup>3</sup></b>		
Monat 3	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
Monat 6	30,3 [21,3; 41,9]	7,9 [3,6; 16,8]
Monat 9	50,5 [39,8; 62,3]	12,0 [6,4; 21,9]
Monat 12	50,5 [39,8; 62,3]	13,5 [7,5; 23,6]
Monat 15	58,2 [47,2; 69,6]	13,5 [7,5; 23,6]
Monat 18	58,2 [47,2; 69,6]	13,5 [7,5; 23,6]

	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 80	
Monat 21	65,9 [53,8; 77,7]	15,9 [9,0; 27,2]
Monat 24	65,9 [53,8; 77,7]	15,9 [9,0; 27,2]
Monat 27	70,2 [56,7; 82,5]	23,5 [11,3; 44,9]
Monat 30	70,2 [56,7; 82,5]	23,5 [11,3; 44,9]
Monat 33	N.E. [N.E.; N.E.]	N.E. [N.E.; N.E.]

KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; FACT-Lym: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma*; FACT-G: *FACT-General*; FACT-LymS: *FACT-Lymphoma Subscale*; FACT-Lym TOI: *FACT-Lymphoma Trial Outcome Index*; N.E.: Nicht schätzbar (*Not Estimable*)

<sup>1</sup>Anzahl der Patienten mit *Baseline*-Wert und mindestens einem Wert nach *Baseline*.

<sup>2</sup>Perzentile mit 95 %-KI werden mittels der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt.

<sup>3</sup>Die Bestimmung der Ereignisfreiheit erfolgte basierend auf den Kaplan-Meier-Plots. Für die KI der Kaplan-Meier-Schätzer wurde die Greenwood-Formel verwendet.

Quellen: pr\_e2202\_t3\_5\_4a; pr\_e2202\_t3\_5\_4b; pr\_e2202\_t3\_5\_4c; pr\_e2202\_t3\_5\_4d; pr\_e2202\_t3\_6\_4a; pr\_e2202\_t3\_6\_4b; pr\_e2202\_t3\_6\_4c; pr\_e2202\_t3\_6\_4d

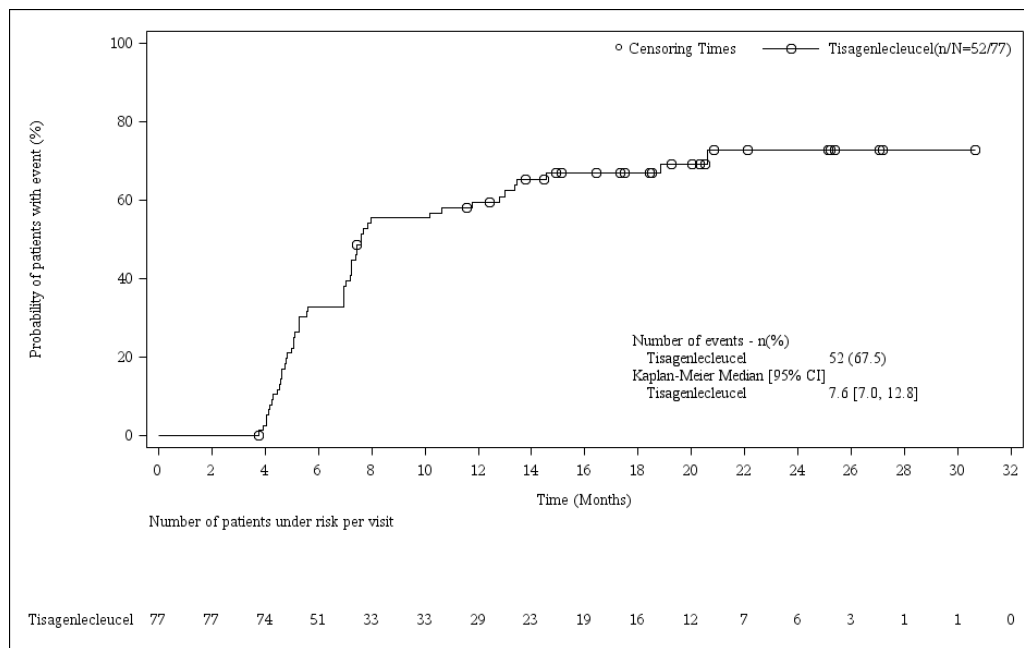


Abbildung 4-31: Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von 2,9 Punkten der FACT-LymS aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

CI: *Confidence Intervall* (Konfidenzintervall); FACT-LymS: *FACT-Lymphoma Subscale*; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt

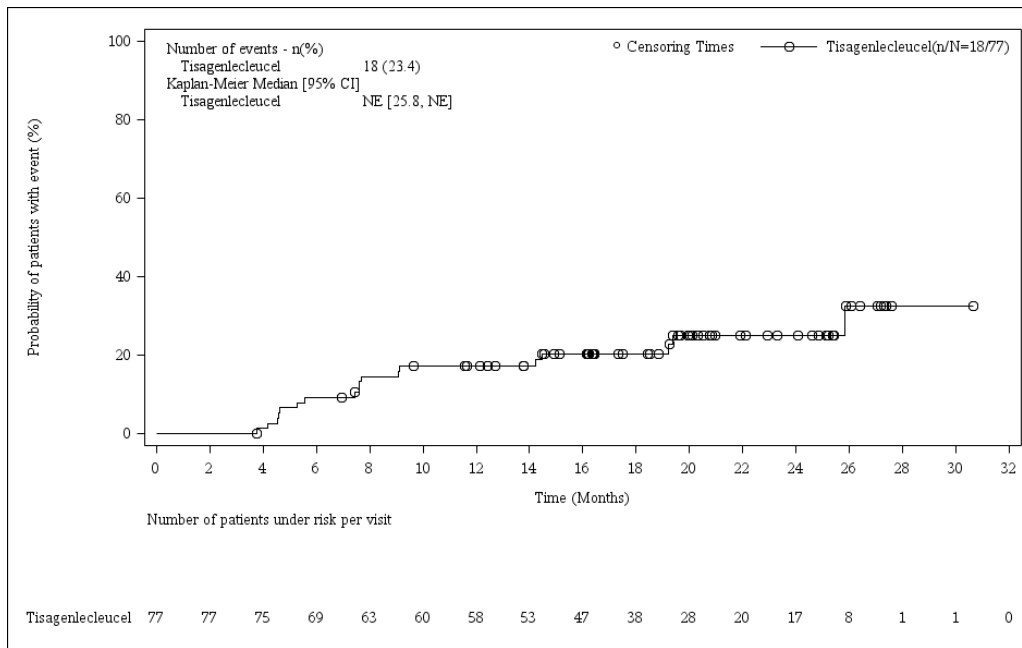


Abbildung 4-32: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (9 Punkte) der FACT-LymS aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

CI: *Confidence Intervall* (Konfidenzintervall); FACT-LymS: *FACT-Lymphoma Subscale*; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt

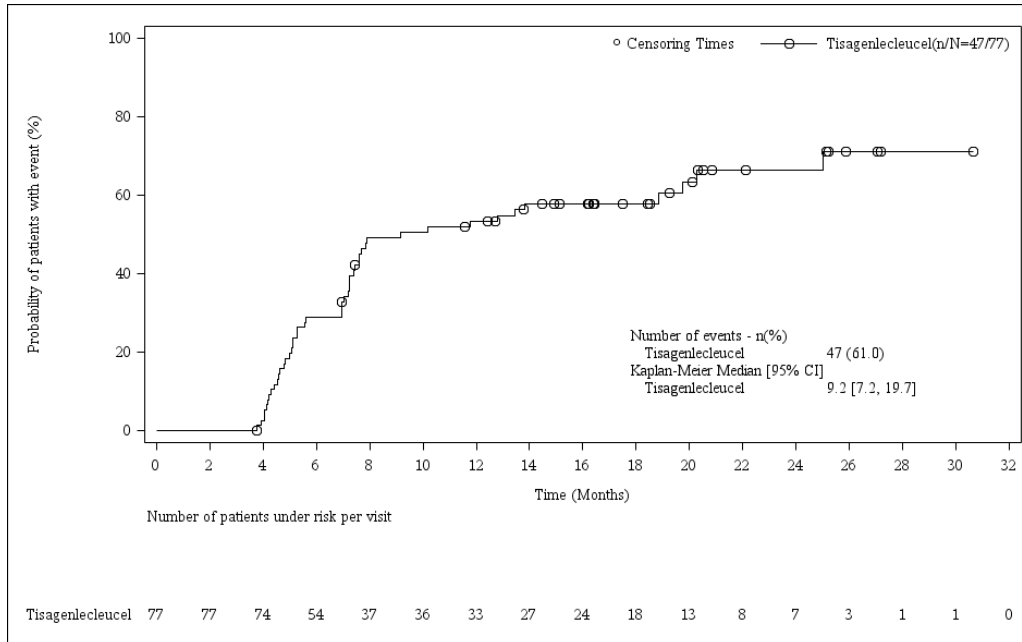


Abbildung 4-33: Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von 5,5 Punkten des FACT-Lym TOI aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

CI: *Confidence Intervall* (Konfidenzintervall); FACT-Lym TOI: *FACT-Lymphoma Trial Outcome Index*; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt

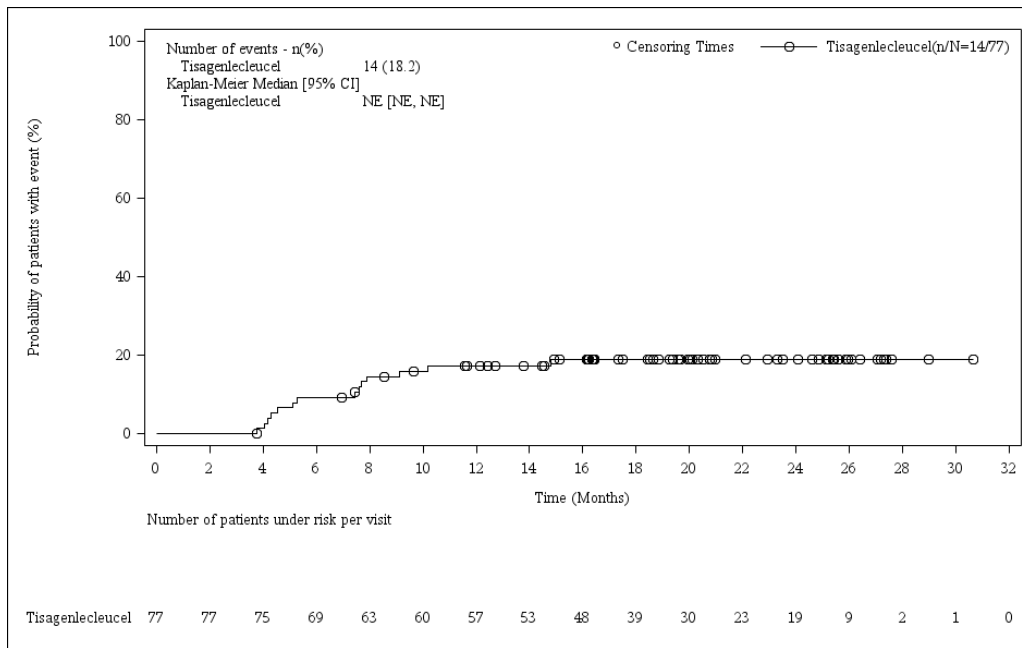


Abbildung 4-34: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (17,4 Punkte) des FACT-Lym TOI aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

CI: *Confidence Intervall* (Konfidenzintervall); FACT-Lym TOI: *FACT-Lymphoma Trial Outcome Index*; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt

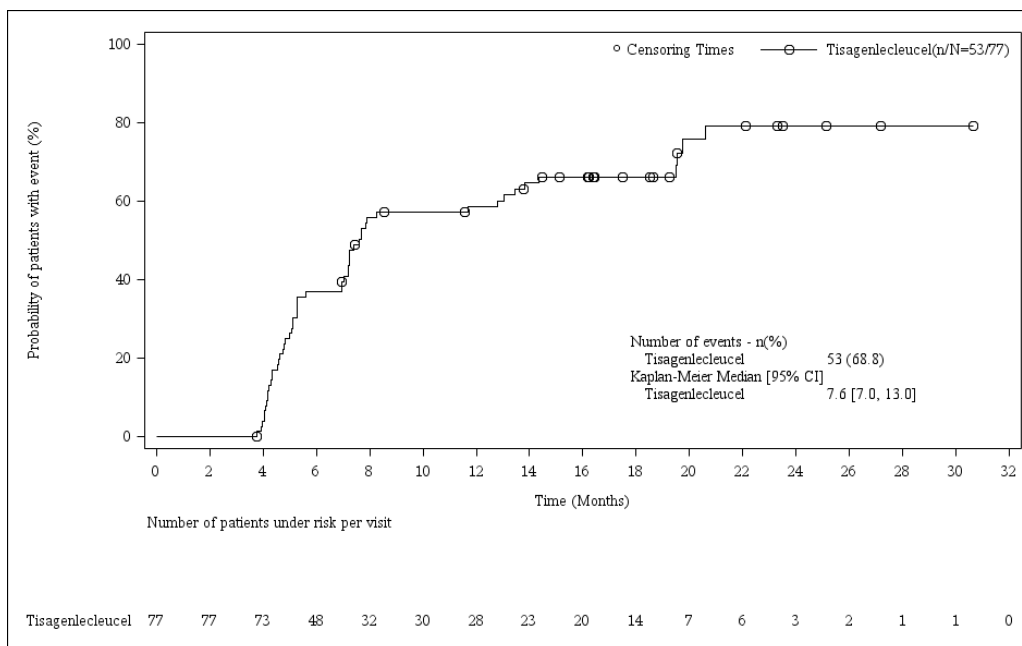


Abbildung 4-35: Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von 3 Punkten des FACT-G aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

CI: *Confidence Intervall* (Konfidenzintervall); FACT-G: *FACT-General*; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt

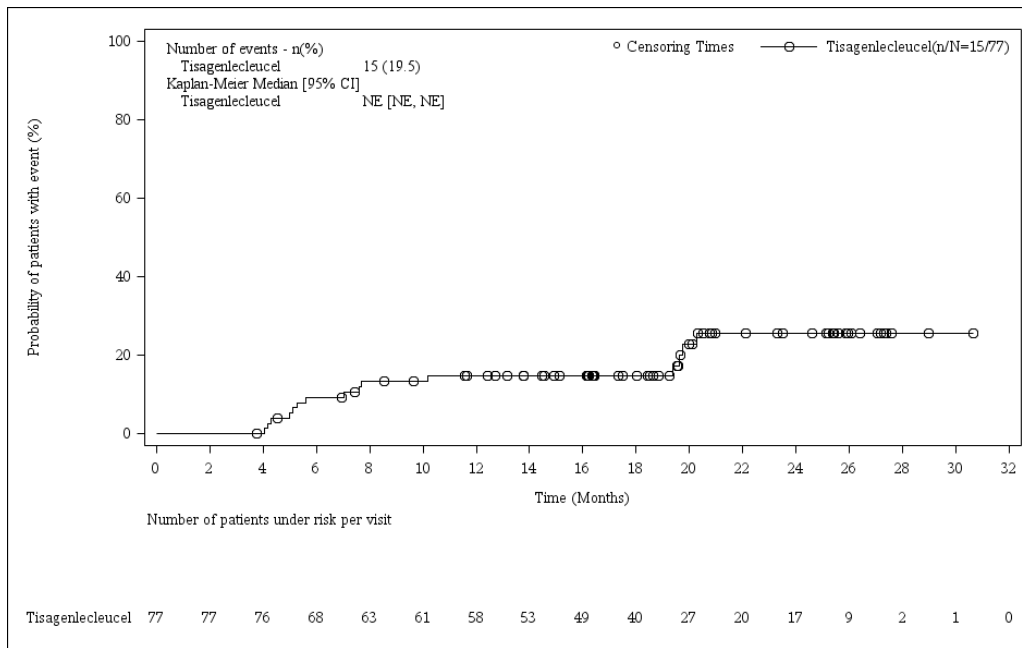


Abbildung 4-36: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (16,2 Punkte) des FACT-G aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

CI: *Confidence Intervall* (Konfidenzintervall); FACT-G: FACT-General n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt

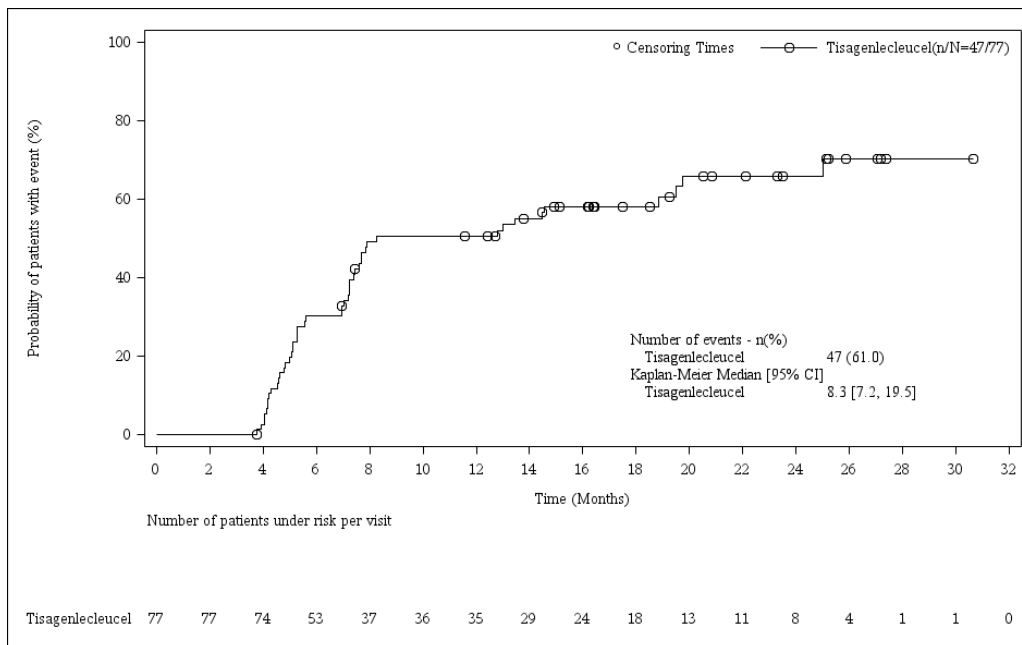


Abbildung 4-37: Zeit bis zur ersten Verbesserung um eine MID von 6,5 Punkten des FACT-Gesamtscores aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

CI: *Confidence Intervall* (Konfidenzintervall); n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt

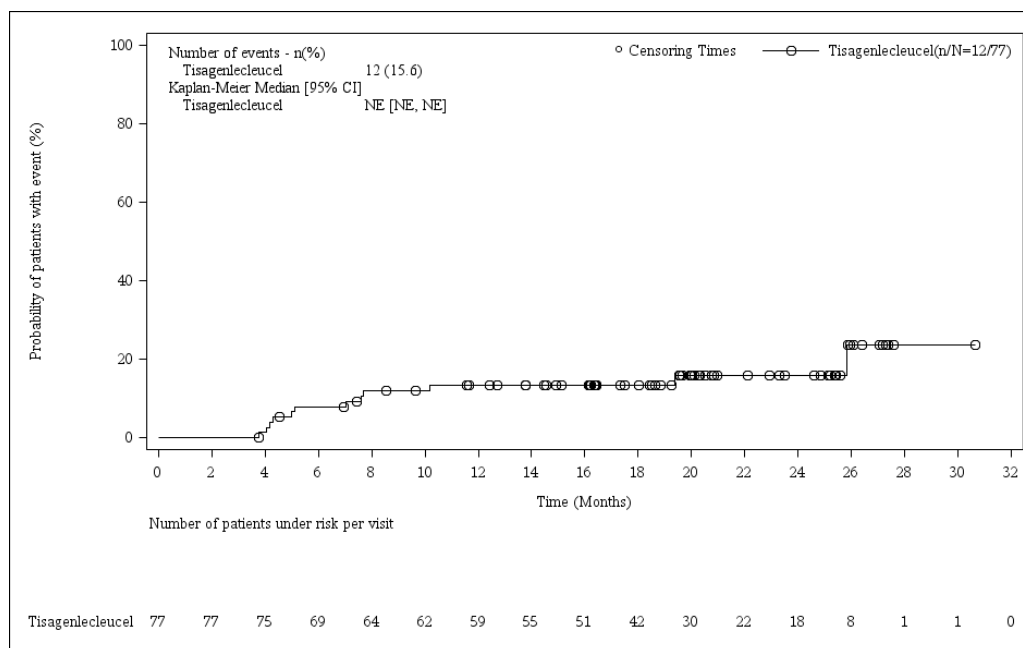


Abbildung 4-38: Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (25,2 Punkte) des FACT-Gesamtscores aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

CI: *Confidence Intervall* (Konfidenzintervall); n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt

Die Betrachtung der *Responder*-Analysen mit den präspezifizierten MID der Subskalen des FACT-Lym zeigt eine deutliche und klinisch relevante Verbesserung ab Monat drei bei 26,0 % bis 32,3 % der Patienten. In Monat 18 wurde bei 26,2 % bis 36,1 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung erreicht. Die definierte Skalenspannweite von 15 % der einzelnen Subskalen zeigt ab Monat drei eine Verbesserung bei 6,3 % bis 7,3 % der Patienten und variiert zu Monat 18 bei den einzelnen Subskalen zwischen 4,9 % und 11,5 % (Tabelle 4-90).

Insgesamt haben 67,5 % (FACT-LymS), 61,0 % (FACT-Lym TOI), 68,8 % (FACT-G) und 61,0 % (FACT-Gesamtscore) der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um die präspezifizierte MID während der Studie ELARA erreicht. Unter Verwendung der definierten Skalenspannweite von 15 % für die jeweiligen Skalen des FACT-Lym erreichten 23,4 % (FACT-LymS), 18,2 % (FACT-Lym TOI), 19,5 % (FACT-G) und 15,6 % (FACT-Gesamtscore) der Patienten eine Verbesserung (Tabelle 4-91).

Die Wahrscheinlichkeit eine klinisch relevante Verbesserung um die MID der einzelnen Skalen des FACT-Lym zu erreichen, nimmt über den Studienverlauf zu und bleibt ab Monat 21 (FACT-LymS und FACT-G), sowie ab Monat 27 (FACT-Lym TOI und FACT-Gesamtscore) konstant. In Betrachtung von 15 % der jeweiligen Skalenspannweite kommt es für Patienten über den Studienverlauf ebenfalls zu einer Zunahme der Wahrscheinlichkeit sich im FACT-Lym zu verbessern, welche ab Monat 27 (FACT-LymS und FACT-Gesamtscore) bzw. Monat 15 (FACT-Lym TOI) oder Monat 21 (FACT-G) konstant bleibt (Abbildung 4-31 bis Abbildung 4-38).



***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

An der Studie ELARA waren größtenteils Patienten aus Europa (45,9 %) und den USA (28,6 %) beteiligt. Die eingeschlossenen Patienten waren überwiegend kaukasischer Abstammung (82,7 %). Außerdem ist anzunehmen, dass der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Somit sind die Ergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.3.3.1.8 Endpunkt Nebenwirkungen – Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-92: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
ELARA	<p>In der Studie ELARA werden die Nebenwirkungen anhand des Auftretens unerwünschter Ereignisse (UE) erhoben. Im vorliegenden Dossier werden entsprechend der Vorgaben des G-BA hierbei UE, schwerwiegende UE (SUE) und schwere UE dargestellt. Therapieabbrüche aufgrund von UE können aufgrund der Einmalgabe von Tisagenlecleucel nicht auftreten, daher wird auf die Darstellung von Tabellen zu diesem Endpunkt im Dossier verzichtet<sup>1</sup>.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis (z. B. jedes ungünstige und unerwünschtes Zeichen [einschließlich abnormaler Laborergebnisse], Symptome oder Krankheiten) bei einem Patienten oder klinischen Prüfungsteilnehmer nach schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Gabe von Tisagenlecleucel und dem Auftreten eines UE ist dabei jedoch nicht zwangsläufig mit einem kausalen Zusammenhang gleichzusetzen. Ereignisse, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit mit der Grunderkrankung assoziiert sind, wurden (wenn entsprechend gekennzeichnet) aus der Analyse der UE ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden nach den Lugano-Richtlinien erhobene Progressionsereignisse wie im Studienprotokoll präspezifiziert nicht als UE berichtet. Ein SUE ist definiert als ein UE das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Führt zum Tod</li> <li>• Ist lebensbedrohlich</li> <li>• Erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung</li> <li>• Führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit</li> <li>• Führt zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler</li> <li>• Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet.</li> </ul> <p>Ein schweres UE ist definiert als UE vom Grad 3 oder 4 nach den <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE).</p> <p>Für die Auswertung der UE nach System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i>, SOC) und bevorzugtem Begriff (<i>Preferred Term</i>, PT) wurde das <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 21.1 verwendet (Ausnahme: Zytokin-Freisetzungssyndrom [CRS, <i>Cytokine Release Syndrome</i>]).</p> <p>Abweichend vom sonstigen Vorgehen, wurde der Schweregrad des CRS nicht anhand des CTCAE-Systems, sondern anhand der folgenden 4 Grade klassifiziert (modifiziert nach Lee et al. 2014 [51]):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 1: Leichte Reaktion, die eine unterstützende Therapie erfordert. Behandlung erfolgt symptomatisch mit z. B. Antipyretika oder Antiemetika.</li> <li>• Grad 2: Moderate / mittelschwere Reaktion, Notwendigkeit einer systemischen Therapie oder parenteralen Ernährung; Zeichen von Organfehlfunktionen bedingt durch das CRS, Hospitalisierung aufgrund von Symptomen des CRS.</li> <li>• Grad 3: Schwere Reaktion, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff oder Hospitalisierung aufgrund von Symptomen von Organfunktionsstörungen erfordern</li> </ul>

- Grad 4: Lebensbedrohliche Komplikationen wie z. B. Hypotonus, der mit hoch dosierten Vasopressoren behandelt werden muss, oder Hypoxie, die Beatmung erfordert

Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse (UESI) wurden unabhängig von einer möglichen Beziehung zur Behandlung mit Tisagenlecleucel sowohl auf der Grundlage wichtiger identifizierter Risiken als auch auf Basis wichtiger potenzieller Risiken gemäß der Definition im EU-Risikomanagementplan v3.0 (vom 20. März 2020) aufgeführt.

UE wurden in der Studie ELARA in folgenden Zeiträumen erhoben:

- Vor der Lymphozyten-Depletion
- Während der Lymphozyten-Depletion
- Nach der Tisagenlecleucel-Infusion<sup>1</sup>
  - Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion
  - Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion
  - Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion
  - Zu jeglicher Zeit nach Tisagenlecleucel-Infusion

### Analyse

Dargestellt werden die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE der jeweiligen Kategorie. Ein Patient, bei dem ein UE mehrfach auftrat, wurde dementsprechend in der jeweiligen UE-Kategorie nur einmal gezählt.

Ein Patient, bei dem mehrere UE desselben PT aufgetreten waren, ging mit dem höchsten aufgezeichneten CTCAE-Grad in die Analyse ein.

### Dargestellte Analysen

#### Hauptanalysen:

- Gesamtrate jeglicher UE (exkl. krankheitsbezogener Ereignisse)
  - Gesamtrate schwerer UE Grad 3 oder 4 nach CTCAE (exkl. krankheitsbezogener Ereignisse)
  - Gesamtrate SUE (exkl. krankheitsbezogener Ereignisse)
  - Gesamtrate UESI (identifiziert)
    - Grad 3 oder 4
  - Gesamtrate UESI (potenziell)
    - Grad 3 oder 4
- Gesamtrate (identifiziert/potenziell) SUESI

#### Zusatzanalysen:

- Jegliche UE auf SOC-/PT-Ebene
- Jegliche schwere UE Grad 3 oder 4 auf SOC-/PT-Ebene
- Jegliche SUE auf SOC-/PT-Ebene
- Jegliche UESI (identifiziert) auf SOC-/PT-Ebene
- Jegliche UESI (potenziell) auf SOC-/PT-Ebene
- Jegliche SUESI (identifiziert) auf SOC-/PT-Ebene
- Jegliche SUESI (potenziell) auf SOC-/PT-Ebene
- CRS
- Schwerwiegendes neurologisches Ereignis (SNE, *Serious Neurological Event*)

Die Darstellung nach SOC und PT erfolgt nach folgenden Kriterien:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten oder 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten vor der Lymphozytendepletion,

während der Lymphozytendepletion und/oder **zu jeglicher Zeit** nach der Tisagenlecleucel-Infusion aufgetreten sind.

- Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten oder 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten vor der Lymphozytendepletion, während der Lymphozytendepletion und/oder **zu jeglicher Zeit** nach der Tisagenlecleucel-Infusion aufgetreten sind.
- A priori definierte UE von besonderem Interesse [UESI und SUESI]) werden unabhängig von der Ereignisrate dargestellt.

Die dargestellten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 03.08.2021. In Anhang 4-G werden ergänzend die Gesamtraten zu jeglichen UE, schweren UE und SUE inkl. krankheitsbezogener Ereignisse sowie die Analysen des Datenschnitt vom 29.03.2021 dargestellt.

#### Auswertungspopulation

Die Analyse der UE vor der Tisagenlecleucel-Infusion erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Die Analyse der UE ab der Tisagenlecleucel-Infusion erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, die alle Patienten der ITT-Population umfasste, die Tisagenlecleucel erhalten haben.

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (*Cytokine Release Syndrome*); MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; PT: *Preferred Term*; PGS-CRS: *Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome*; SNE: schwerwiegendes neurologisches Ereignis (*Serious Neurological Event*); SOC: *System Organ Class*; SUE: schwerwiegende UE; SUESI: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; UE: unerwünschten Ereignisse; UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

<sup>1</sup>Wie im statistischen Analyseplan präspezifiziert, stellen die UE nach Tisagenlecleucel-Infusion die Hauptanalyse dar.

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

Da es sich bei der Studie ELARA um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht erforderlich und wird auch nicht für die einzelnen Endpunkte vorgenommen (Abschnitt 4.2.4).

*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*

## **Ergebnisse der Studie ELARA**

### **Hauptanalysen**

#### **Unerwünschte Ereignisse exkl. krankheitsbezogener Ereignisse**

Bei der Analyse des aktuellen Datenschnitts trat bei 91,8 % der Patienten ein UE jeglichen Schweregrades während eines beliebigen Zeitpunkts nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf.

UE der Grade 3 oder 4 wurden bei 36,1 % der Patienten zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion beobachtet. Dabei traten in den ersten 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 21,6 % der Patienten UE der Grade 3 oder 4 auf. In dem Zeitraum von mehr als 1 Jahr nach der Tisagenlecleucel-Infusion ist der Anteil an Patienten mit UE der Grade 3 und 4 deutlich geringer (7,1 %).

SUE traten bei 35,1 % der Patienten zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf. Über den zeitlichen Verlauf gesehen, nahm der Anteil der Patienten mit SUE leicht ab. Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion wurde bei 23,7 % der Patienten ein SUE beobachtet, während im Zeitraum von 8 Wochen bis 1 Jahr nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 16,7 % der Patienten ein SUE beobachtet wurde.

Zu den UESI gehören u. a. schwerwiegende neurologische Ereignisse, hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien und das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS). UESI auf Basis identifizierter Risiken traten zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 95,9 % der Patienten auf, UESI auf Basis potenzieller Risiken bei 24,7 % der Patienten. Bei den UESI konnte ebenfalls eine Abnahme über den zeitlichen Verlauf der Studie ELARA beobachtet werden. Beispielsweise traten UESI (identifizierte Risiken) jeglichen Schweregrads bei 90,7 % der Patienten innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf, wohingegen mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion nur noch bei 21,2 % der Patienten ein derartiges UESI beobachtet wurde (Tabelle 4-93).

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

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Hauptanalyse zum Endpunkt Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse exkl. krankheitsbezogener Ereignisse aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, *Safety*-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021	Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)		Nach der Tisagenlecleucel-Infusion ( <i>Safety</i> -Population)			
	Vor der Lymphozyten- Depletion	Während der Lymphozyten- Depletion	Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zu jeglicher Zeit nach Tisagen- lecleucel-Infusion
N	98	97 <sup>1</sup>	97	96	85	97
UE	68 (69,4)	63 (64,9)	82 (84,5)	61 (63,5)	19 (22,4)	89 (91,8)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)	20 (20,4)	12 (12,4)	21 (21,6)	18 (18,8)	6 (7,1)	35 (36,1)
SUE	13 (13,3)	5 (5,2)	23 (23,7)	16 (16,7)	5 (5,9)	34 (35,1)
UESI (identifiziert)	54 (55,1)	39 (40,2)	88 (90,7)	70 (72,9)	18 (21,2)	93 (95,9)
Schwere UESI (identifiziert) (CTCAE-Grad 3 oder 4)	28 (28,6)	34 (35,1)	68 (70,1)	41 (42,7)	11 (12,9)	77 (79,4)
UESI (potenziell)	3 (3,1)	2 (2,1)	12 (12,4)	12 (12,5)	3 (3,5)	24 (24,7)
Schwere UESI (potenziell) (CTCAE-Grad 3 oder 4)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	1 (1,2)	3 (3,1)
SUESI (identifiziert / potenziell)	8 (8,2)	4 (4,1)	25 (25,8)	16 (16,7)	7 (8,2)	39 (40,2)

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; SUE: Schwerwiegende UE; SUESI: Schwerwiegende UESI; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse  
<sup>1</sup>Ein Patient hat die Studienmedikation aufgrund einer Entscheidung des Arztes nicht erhalten.  
 Quellen: pr\_e2202\_t4\_4\_1; pr\_e2202\_t4\_4\_2; pr\_e2202\_t4\_4\_3; pr\_e2202\_t4\_5\_1; pr\_e2202\_t4\_5\_2; pr\_e2202\_t4\_5\_3; pr\_e2202\_t4\_7\_1; pr\_e2202\_t4\_7\_2; pr\_e2202\_t4\_7\_3; pr\_e2202\_t4\_7\_4; pr\_e2202\_t4\_7\_5; pr\_e2202\_t4\_7\_6; pr\_e2202\_t4\_7\_13; pr\_e2202\_t4\_7\_14; pr\_e2202\_t4\_7\_15

***UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten auftraten***

Auf SOC-Ebene traten innerhalb von 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion am häufigsten Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems auf (56,7 %), häufigster PT innerhalb dieser SOC war die Neutropenie (34,0 %). Im gleichen Zeitraum wurden bei 51,5 % der Patienten die SOC Erkrankungen des Immunsystems und hier das PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (49,5 %) und das PT Hypogammaglobulinämie (9,3 %) beobachtet. Ebenfalls häufig waren innerhalb von 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aufgetreten (35,1 %), wovon Diarrhö das am häufigsten dokumentierte PT war (17,5 %). Mit Ausnahme der Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (PT: Husten [10,4 %]) nahm die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE der jeweiligen SOC über den zeitlichen Verlauf nach der Tisagenlecleucel-Infusion deutlich ab (Tabelle 4-94).

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

Tabelle 4-94: Ergebnisse für UE, die bei mindestens 10 % der Patienten oder 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten, nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, *Safety*-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021	Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)		Nach der Tisagenlecleucel-Infusion ( <i>Safety</i> -Population)			
	Vor der Lymphozyten- Depletion	Während der Lymphozyten- Depletion	Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zu jeglicher Zeit nach Tisagen- lecleucel-Infusion
N	98	97 <sup>1</sup>	97	96	85	97
Ereignisse	33 (33,7)	42 (43,3)	88 (90,7)	55 (57,3)	18 (21,2)	93 (95,9)
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	14 (14,3)	12 (12,4)	55 (56,7)	31 (32,3)	9 (10,6)	61 (62,9)
PT: Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	33 (34,0)	20 (20,8)	5 (5,9)	42 (43,3)
PT: Anämie	14 (14,3)	12 (12,4)	23 (23,7)	8 (8,3)	2 (2,4)	25 (25,8)
PT: Thrombozytopenie	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (15,5)	8 (8,3)	3 (3,5)	18 (18,6)
PT: Febrile Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (10,3)	2 (2,1)	1 (1,2)	13 (13,4)
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	17 (17,3)	34 (35,1)	34 (35,1)	14 (14,6)	0 (0,0)	38 (39,2)
PT: Diarrhö	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (17,5)	12 (12,5)	0 (0,0)	23 (23,7)
PT: Obstipation	11 (11,2)	0 (0,0)	14 (14,4)	2 (2,1)	0 (0,0)	15 (15,5)
PT: Übelkeit	12 (12,2)	34 (35,1)	12 (12,4)	3 (3,1)	0 (0,0)	15 (15,5)
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	10 (10,2)	0 (0,0)	24 (24,7)	10 (10,4)	1 (1,2)	29 (29,9)
PT: Fieber	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (10,3)	8 (8,3)	1 (1,2)	18 (18,6)
PT: Ermüdung	10 (10,2)	0 (0,0)	16 (16,5)	4 (4,2)	0 (0,0)	17 (17,5)



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

<b>ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021</b>	<b>Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)</b>		<b>Nach der Tisagenlecleucel-Infusion (Safety-Population)</b>			
<b>Patienten mit UE, n (%)</b>	<b>Vor der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Während der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zu jeglicher Zeit nach Tisagen- lecleucel-Infusion</b>
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	50 (51,5)	8 (8,3)	1 (1,2)	55 (56,7)
PT: Zytokin- Freisetzungssyndrom	0 (0,0)	0 (0,0)	47 (48,5)	1 (1,0)	1 (1,2)	48 (49,5)
PT: Hypogammaglobulinaemie	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (9,3)	7 (7,3)	0 (0,0)	15 (15,5)
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (7,3)	4 (4,7)	10 (10,3)
PT: Pneumonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (7,3)	4 (4,7)	10 (10,3)
<b>SOC: Untersuchungen</b>	12 (12,2)	0 (0,0)	26 (26,8)	15 (15,6)	2 (2,4)	31 (32,0)
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (17,5)	12 (12,5)	2 (2,4)	21 (21,6)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (15,5)	6 (6,3)	0 (0,0)	17 (17,5)
PT: Thrombozytenzahl vermindert	12 (12,2)	0 (0,0)	8 (8,2)	3 (3,1)	0 (0,0)	10 (10,3)
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (10,3)	9 (9,4)	4 (4,7)	21 (21,6)
PT: Arthralgie	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (6,2)	4 (4,2)	2 (2,4)	11 (11,3)
PT: Rückenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,1)	6 (6,3)	2 (2,4)	11 (11,3)
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>	0 (0,0)	10 (10,3)	22 (22,7)	2 (2,1)	0 (0,0)	23 (23,7)
PT: Kopfschmerzen	0 (0,0)	10 (10,3)	22 (22,7)	2 (2,1)	0 (0,0)	23 (23,7)

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

ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021	Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)		Nach der Tisagenlecleucel-Infusion (Safety-Population)			
Patienten mit UE, n (%)	Vor der Lymphozyten- Depletion	Während der Lymphozyten- Depletion	Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zu jeglicher Zeit nach Tisagen- lecleucel-Infusion
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	10 (10,4)	1 (1,2)	13 (13,4)
PT: Husten (n (%))	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	10 (10,4)	1 (1,2)	13 (13,4)
PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; UE: Unerwünschte Ereignisse <sup>1</sup> Ein Patient hat die Studienmedikation aufgrund einer Entscheidung des Arztes nicht erhalten. Quellen: pr_e2202_t4_4_4; pr_e2202_t4_4_5; pr_e2202_t4_4_6						

***Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten***

Bei schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) war die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems die im Zeitraum von 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion am häufigsten dokumentierte SOC (52,6 %) und Neutropenie innerhalb dieser der häufigste PT (33,0 %). Ebenfalls häufig waren schwere UE aus der SOC Untersuchungen, die bei 24,7 % der Patienten aufgetreten waren. Auf PT-Ebene war eine erniedrigte Neutrophilenzahl mit 15,5 % der Patienten das häufigste Ereignis innerhalb dieser SOC. Ebenso wie die Gesamtrate der UE nahmen auch die schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) über den zeitlichen Verlauf nach der Tisagenlecleucel-Infusion deutlich ab. Im Zeitraum von mehr als einem Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion wurden nur noch bei 9,4 % der Patienten schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems berichtet (häufigstes PT Neutropenie (5,9 %)) und nur bei 2,4 % schwere UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (einziger PT: Pneumonie bei 2,4 % der Patienten) (Tabelle 4-95).

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4), die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, *Safety*-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021	Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)		Nach der Tisagenlecleucel-Infusion ( <i>Safety</i> -Population)			
	Vor der Lymphozyten- Depletion	Während der Lymphozyten- Depletion	Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zu jeglicher Zeit nach Tisagenlecleucel- Infusion
N	98	97 <sup>1</sup>	97	96	85	97
Ereignisse	17 (17,3)	28 (28,9)	67 (69,1)	35 (36,5)	10 (11,8)	75 (77,3)
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	14 (14,3)	18 (18,6)	51 (52,6)	27 (28,1)	8 (9,4)	58 (59,8)
PT Neutropenie	7 (7,1)	6 (6,2)	32 (33,0)	18 (18,8)	5 (5,9)	42 (43,3)
PT: Anämie	8 (8,2)	8 (8,2)	13 (13,4)	5 (5,2)	2 (2,4)	17 (17,5)
PT: Febrile Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (10,3)	2 (2,1)	1 (1,2)	13 (13,4)
PT: Thrombozytopenie	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (9,3)	5 (5,2)	2 (2,4)	11 (11,3)
PT: Lymphopenie	0 (0,0)	6 (6,2)	6 (6,2)	4 (4,2)	0 (0,0)	8 (8,2)
PT: Leukopenie	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (7,2)	3 (3,1)	0 (0,0)	7 (7,2)
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (5,2)	2 (2,4)	6 (6,2)
PT: Pneumonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (5,2)	2 (2,4)	6 (6,2)
<b>SOC: Untersuchungen</b>	5 (5,1)	11 (11,3)	24 (24,7)	10 (10,4)	0 (0,0)	29 (29,9)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (15,5)	6 (6,3)	0 (0,0)	17 (17,5)
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0,0)	5 (5,2)	12 (12,4)	7 (7,3)	0 (0,0)	17 (17,5)
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	0 (0,0)	8 (8,2)	8 (8,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (8,2)

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

<b>ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021</b>	<b>Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)</b>		<b>Nach der Tisagenlecleucel-Infusion (Safety-Population)</b>			
<b>Patienten mit UE, n (%)</b>	<b>Vor der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Während der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zu jeglicher Zeit nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>
PT: Thrombozytenzahl vermindert	5 (5,1)	0 (0,0)	4 (4,1)	2 (2,1)	0 (0,0)	6 (6,2)
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	2 (2,1)	0 (0,0)	5 (5,2)
PT: Hypophosphatämie	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	2 (2,1)	0 (0,0)	5 (5,2)
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; UE: Unerwünschte Ereignisse <sup>1</sup> Ein Patient hat die Studienmedikation aufgrund einer Entscheidung des Arztes nicht erhalten. Quellen: pr_e2202_t4_4_13; pr_e2202_t4_4_14; pr_e2202_t4_4_15						

***SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten auftraten***

Bei den SUE zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei den zuvor beschriebenen schweren UE. Innerhalb von 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion traten in dieser Kategorie trat bei 5,2 % der Patienten in ELARA eine febrile Neutropenie und bei 17,5 % das Zytokin-Freisetzungssyndrom auf. In den weiteren Zeitintervallen nach Tisagenlecleucel-Infusion traten diese SUE nicht mehr auf bzw. unterschritten die für das Nutzendossier geltenden Darstellungsgrenzen. Ausschließlich das SUE Pneumonie trat zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 6,3 % der Patienten auf (Tabelle 4-96).

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

Tabelle 4-96: Ergebnisse für SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, *Safety-Set*, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021	Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)		Nach der Tisagenlecleucel-Infusion ( <i>Safety</i> -Population)			
	Vor der Lymphozyten- Depletion	Während der Lymphozyten- Depletion	Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zu jeglicher Zeit nach Tisagen- lecleucel-Infusion
N	98	97 <sup>1</sup>	97	96	85	97
Ereignisse	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (20,6)	8 (8,3)	6 (7,1)	32 (33,0)
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (5,2)	1 (1,0)	1 (1,2)	7 (7,2)
PT: Febrile Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (5,2)	1 (1,0)	1 (1,2)	7 (7,2)
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (6,3)	4 (4,7)	9 (9,3)
PT: Pneumonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (6,3)	4 (4,7)	9 (9,3)
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (17,5)	1 (1,0)	1 (1,2)	19 (19,6)
PT: Zytokin- Freisetzungssyndrom	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (17,5)	1 (1,0)	1 (1,2)	19 (19,6)
PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUE: Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse <sup>1</sup> Ein Patient hat die Studienmedikation aufgrund einer Entscheidung des Arztes nicht erhalten. Quellen: pr_e2202_t4_5_4; pr_e2202_t4_5_5; pr_e2202_t4_5_6						

***UESI (identifiziert) nach SOC und PT***

Im Rahmen der identifizierten UESI wurde die SOC Hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion am häufigsten beobachtet (75,3 %), wobei Neutropenie mit 34,0 % der Patienten der am häufigsten dokumentierte PT dieser SOC war. Ebenfalls häufig wurde das Zytokin-Freisetzungssyndrom (48,5 %) sowie die SOC Infektionen (20,6 %, keine Häufung eines PTs) innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion beobachtet. Alle beobachteten identifizierten UESI nahmen von dem Zeitraum 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion bis zu dem Zeitraum mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion ab. Im späteren Zeitraum wurden nur noch bei 14,1 % (SOC: Hämatologischer Störungen einschließlich Zytopenien), 10,6 % (Infektionen) und 1,2 % (Zytokin-Freisetzungssyndrom) der Patienten Ereignisse beobachtet (Tabelle 4-97).



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

Tabelle 4-97: Ergebnisse für UESI (identifiziert), nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, *Safety*-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

<b>ELARA</b> Datenschnitt vom 03.08.2021	<b>Vor der Tisagenlecleucel-Infusion</b> (ITT-Population)		<b>Nach der Tisagenlecleucel-Infusion</b> ( <i>Safety</i> -Population)			
	<b>Vor der Lymphozyten-Depletion</b>	<b>Während der Lymphozyten-Depletion</b>	<b>Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion</b>	<b>Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion</b>	<b>Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion</b>	<b>Zu jeglicher Zeit nach Tisagenlecleucel-Infusion</b>
<b>Patienten mit UESI (identifiziert), n (%)</b>						
N	98	97 <sup>1</sup>	97	96	85	97
Ereignisse	54 (55,1)	39 (40,2)	88 (90,7)	70 (72,9)	18 (21,2)	93 (95,9)
<b>SOC: Zytokin-Freisetzungssyndrom</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	47 (48,5)	1 (1,0)	1 (1,2)	48 (49,5)
PT: Zytokin-Freisetzungssyndrom	0 (0,0)	0 (0,0)	47 (48,5)	1 (1,0)	1 (1,2)	48 (49,5)
PT: Hämophagozytische Lymphohistiozytose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,0)
<b>SOC: Hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien</b>	34 (34,7)	35 (36,1)	73 (75,3)	42 (43,8)	12 (14,1)	76 (78,4)
PT: Neutropenie	7 (7,1)	8 (8,2)	33 (34,0)	20 (20,8)	5 (5,9)	42 (43,3)
PT: Anämie	14 (14,3)	12 (12,4)	23 (23,7)	8 (8,3)	2 (2,4)	25 (25,8)
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	3 (3,1)	8 (8,2)	17 (17,5)	12 (12,5)	2 (2,4)	21 (21,6)
PT: Thrombozytopenie	5 (5,1)	3 (3,1)	15 (15,5)	8 (8,3)	3 (3,5)	18 (18,6)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (3,1)	2 (2,1)	15 (15,5)	6 (6,3)	0	17 (17,5)
PT: Febrile Neutropenie	3 (3,1)	3 (3,1)	10 (10,3)	2 (2,1)	1 (1,2)	13 (13,4)
PT: Thrombozytenzahl vermindert	12 (12,2)	4 (4,1)	8 (8,2)	3 (3,1)	0 (0,0)	10 (10,3)

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

<b>ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021</b>	<b>Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)</b>		<b>Nach der Tisagenlecleucel-Infusion (Safety-Population)</b>			
<b>Patienten mit UESI (identifiziert), n (%)</b>	<b>Vor der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Während der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zu jeglicher Zeit nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	6 (6,1)	8 (8,2)	9 (9,3)	3 (3,1)	0 (0,0)	9 (9,3)
PT: Lymphopenie	5 (5,1)	6 (6,2)	6 (6,2)	4 (4,2)	1 (1,2)	8 (8,2)
PT: Leukopenie	0 (0,0)	1 (1,0)	7 (7,2)	3 (3,1)	1 (1,2)	7 (7,2)
PT: Panzytopenie	1 (1,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)
PT: Knochenmarksversagen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Neutropenische Sepsis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
<b>SOC: Infektionen</b>	27 (27,6)	8 (8,2)	20 (20,6)	37 (38,5)	9 (10,6)	49 (50,5)
PT: Tinea cruris	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Sialadenitis	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Gingivitis	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Augeninfektion durch Staphylokokken	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Enterokokken-Infektion	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Empyem	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Bakterielle Sepsis	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Akute Sinusitis	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Pharyngitis	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Candida-Infektion	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Orale Candidose	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Gastroenteritis	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

<b>ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021</b>	<b>Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)</b>		<b>Nach der Tisagenlecleucel-Infusion (Safety-Population)</b>			
<b>Patienten mit UESI (identifiziert), n (%)</b>	<b>Vor der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Während der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zu jeglicher Zeit nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>
PT: Respiratory Syncytial Virus-Infektion	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Staphylokokkeninfektion	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Pneumonie	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	7 (7,3)	4 (4,7)	10 (10,3)
PT: Infektion der oberen Atemwege	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (2,1)	6 (6,3)	0 (0,0)	8 (8,2)
PT: Nasopharyngitis	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (2,1)	4 (4,2)	0 (0,0)	6 (6,2)
PT: COVID-19	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	3 (3,5)	5 (5,2)
PT: Sinusitis	2 (2,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	4 (4,2)	0 (0,0)	5 (5,2)
PT: Bronchitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,2)	0 (0,0)	4 (4,1)
PT: Atemwegsinfektion	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	3 (3,1)
PT: Harnwegsinfektion	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (2,1)	1 (1,0)	0 (0,0)	3 (3,1)
PT: Herpes Zoster	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (2,1)
PT: Infektion lokalisiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (2,1)
PT: Infektion der unteren Atemwege	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (2,1)
PT: Zahninfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (2,1)
PT: Grippe	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,1)
PT: Rhinitis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,1)
PT: Rhino Virusinfektion	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	2 (2,1)
PT: Papillom der Haut	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,0)

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

<b>ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021</b>	<b>Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)</b>		<b>Nach der Tisagenlecleucel-Infusion (Safety-Population)</b>			
<b>Patienten mit UESI (identifiziert), n (%)</b>	<b>Vor der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Während der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zu jeglicher Zeit nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>
PT: Bronchiolitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: COVID-19- Lungenentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Zellulitis	2 (2,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Chronische Sinusitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Divertikulitis	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Infektion des Dickdarms	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Infektion mit Metapneumovirus	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Oraler Herpes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Perirektaler Abszess	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Pharyngotonsillitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Pneumonie durch Haemophilus	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Pseudomonas-Bakteriämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Sepsis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Hautinfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)

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

<b>ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021</b>	<b>Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)</b>		<b>Nach der Tisagenlecleucel-Infusion (Safety-Population)</b>			
<b>Patienten mit UESI (identifiziert), n (%)</b>	<b>Vor der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Während der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zu jeglicher Zeit nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>
PT: Virusinfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Bakteriämie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Bakterielle Rhinitis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Campylobacter-Infektion	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Infektion an der Katheter Stelle	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Konjunktivitis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Escherichia-Sepsis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Enzephalitis durch humanes Herpesvirus 6	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Humanes Herpesvirus 6- Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Herpesvirus-Infektionen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Neutropenische Sepsis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Candidose des Oesophagus	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Parainfluenzavirus- Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Prostatainfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Sepsis durch Pseudomonas	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Sepsis durch Staphylokokken	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)

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

<b>ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021</b>	<b>Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)</b>		<b>Nach der Tisagenlecleucel-Infusion (Safety-Population)</b>			
<b>Patienten mit UESI (identifiziert), n (%)</b>	<b>Vor der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Während der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zu jeglicher Zeit nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>
PT: Infektion eines Gefäß- Medizinprodukts	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Vulvovaginale Pilzinfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
<b>SOC: Verlängerte B-Zell Depletion oder Agammaglobulinämie</b>	2 (2,0)	1 (1,0)	10 (10,3)	8 (8,3)	0 (0,0)	17 (17,5)
PT: Hypogammaglobulinämie	2 (2,0)	1 (1,0)	9 (9,3)	7 (7,3)	0 (0,0)	15 (15,5)
PT: Immunglobulin G im Blut erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,1)
<b>SOC: Schwerwiegendes neurologisches unerwünschtes Ereignis</b>	2 (2,0)	2 (2,1)	10 (10,3)	2 (2,1)	0 (0,0)	12 (12,4)
PT: Anomales Verhalten	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Halluzination	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Immuneffektorzel- lenassoziertes Neuro- toxizitätsyndrom	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,1)
PT: Enzephalopathie	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,1)	1 (1,0)	0 (0,0)	3 (3,1)
PT: Tremor	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)
PT: Delirium	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Dyskinesie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Dysphagie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)

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

ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021	Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)		Nach der Tisagenlecleucel-Infusion (Safety-Population)			
	Vor der Lymphozyten- Depletion	Während der Lymphozyten- Depletion	Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zu jeglicher Zeit nach Tisagenlecleucel- Infusion
Patienten mit UESI (identifiziert), n (%)						
PT: Muskuläre Schwäche	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
<b>SOC: Tumorlysesyndrom</b>	2 (2,0)	2 (2,1)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,1)
PT: Tumorlysesyndrom	2 (2,0)	2 (2,1)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,1)
PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse <sup>1</sup> Ein Patient hat die Studienmedikation aufgrund einer Entscheidung des Arztes nicht erhalten. Quellen: pr_e2202_t4_7_7; pr_e2202_t4_7_8; pr_e2202_t4_7_9						

***UESI (potenziell) nach SOC und PT***

In der Kategorie der potenziellen UESI wurde im Zeitraum von 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion lediglich die SOC Neuauftreten oder Verschlechterung einer Autoimmunerkrankung bei 12,4 % der Patienten beobachtet, wobei der PT Hypogammaglobulinämie mit 9,3 % am häufigsten aufgetreten war. Über den zeitlichen Verlauf nach Tisagenlecleucel-Infusion nahm das Auftreten von Ereignissen in dieser SOC deutlich ab und war mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion nur noch bei 1,2 % der Patienten zu beobachten.

Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion wurden zudem die SOC Verschlechterung der Graft-versus-Host-Erkrankung bei 1,0 % der Patienten und die SOC Sekundäre bösartige Erkrankungen (einschließlich Oligo- oder Monoklonalität der Vektorinsertionsstelle) bei 4,2 % der Patienten beobachtet. Auch diese beiden UESI nahmen über den weiteren zeitlichen Verlauf nach der Tisagenlecleucel-Infusion deutlich ab (Tabelle 4-97).



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

Tabelle 4-98: Ergebnisse für UESI (potenziell), nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, *Safety*-Set, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

<b>ELARA</b> Datenschnitt vom 03.08.2021	<b>Vor der Tisagenlecleucel-Infusion</b> (ITT-Population)		<b>Nach der Tisagenlecleucel-Infusion</b> ( <i>Safety</i> -Population)			
	<b>Vor der Lymphozyten-Depletion</b>	<b>Während der Lymphozyten-Depletion</b>	<b>Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion</b>	<b>Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion</b>	<b>Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion</b>	<b>Zu jeglicher Zeit nach Tisagenlecleucel-Infusion</b>
<b>Patienten mit UESI (potenziell), n (%)</b>						
N	98	97 <sup>1</sup>	97	96	85	97
Ereignisse (n (%))	3 (3,1)	2 (2,1)	12 (12,4)	12 (12,5)	3 (3,5)	24 (24,7)
<b>SOC: Verschlechterung der Graft-versus-Host-Erkrankung</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Graft-versus-Host-Erkrankung des Gastrointestinaltraktes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Kutane Graft-versus-Host-Reaktion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
<b>SOC: Neuauftreten oder Verschlechterung einer Autoimmunerkrankung</b>	3 (3,1)	2 (2,1)	12 (12,4)	10 (10,4)	1 (1,2)	21 (21,6)
PT: Hypogammaglobulinämie	2 (2,0)	1 (1,0)	9 (9,3)	7 (7,3)	0 (0,0)	15 (15,5)
PT: Enzephalopathie	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,1)	1 (1,0)	0 (0,0)	3 (3,1)
PT: Hämophagozytische Lymphohistiozytose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,0)
PT: Kolitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Hämolytische Anämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Periphere Neuropathie	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Dermatitis bulloes	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)

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

ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021	Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)		Nach der Tisagenlecleucel-Infusion (Safety-Population)			
Patienten mit UESI (potenziell), n (%)	Vor der Lymphozyten-Depletion	Während der Lymphozyten-Depletion	Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion	Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion	Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion	Zu jeglicher Zeit nach Tisagenlecleucel-Infusion
<b>SOC: Sekundäre bösartige Erkrankungen (einschließlich Oligo- oder Monoklonalität der Vektorinsertionsstelle)</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,2)	2 (2,4)	5 (5,2)
PT: Basalzellkarzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,1)	1 (1,2)	2 (2,1)
PT: Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,1)	1 (1,2)	2 (2,1)
PT: Blasenübergangszellkarzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,0)
PT: Bowen Krankheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Bösartiges Melanom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse <sup>1</sup> Ein Patient hat die Studienmedikation aufgrund einer Entscheidung des Arztes nicht erhalten. Quellen: pr_e2202_t4_7_10; pr_e2202_t4_7_11; pr_e2202_t4_7_12						

***SUESI (identifiziert) nach SOC und PT***

Häufigstes SUESI (identifiziert) innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion war mit 17,5 % der Patienten das Zytokin-Freisetzungssyndrom. SUESI der SOC Hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien (7,2 %), insbesondere der PT febrile Neutopenien (5,2 %), wurden ebenfalls häufig beobachtet. SUESI der SOC Infektionen wurden bei 3,1 % der Patienten dokumentiert. Die SOC Zytokin-Freisetzungssyndrom und Hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien nahmen über den zeitlichen Verlauf nach Tisagenlecleucel-Infusion deutlich ab und wurden mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion nur noch bei 1,2 % der Patienten beobachtet. Die SOC Infektionen stieg in dem Zeitraum zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion auf 13,5 % an, wovon der Großteil auf den PT Pneumonie zurückzuführen war (6,3 %). Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion wurde die SOC Infektionen nur noch bei 7,1 % der Patienten beobachtet und Pneumonie blieb der häufigste PT innerhalb der SOC Infektion (4,7 %) (Tabelle 4-99).

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

Tabelle 4-99: Ergebnisse für SUESI (identifiziert), nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie **ELARA** (ITT-Population *Safety*-Set, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021	Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)		Nach der Tisagenlecleucel-Infusion ( <i>Safety</i> -Population)			
	Vor der Lymphozyten- Depletion	Während der Lymphozyten- Depletion	Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zu jeglicher Zeit nach Tisagen- lecleucel-Infusion
N	98	97 <sup>1</sup>	97	96	85	97
Ereignisse	8 (8,2)	4 (4,1)	25 (25,8)	16 (16,7)	7 (8,2)	39 (40,2)
<b>SOC: Zytokin-Freisetzungssyndrom</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (17,5)	1 (1,0)	1 (1,2)	19 (19,6)
PT: Zytokin-Freisetzungssyndrom	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (17,5)	1 (1,0)	1 (1,2)	19 (19,6)
<b>SOC: Hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien</b>	2 (2,0)	1 (1,0)	7 (7,2)	2 (2,1)	1 (1,2)	10 (10,3)
PT: Febrile Neutropenie	2 (2,0)	1 (1,0)	5 (5,2)	1 (1,0)	1 (1,2)	7 (7,2)
PT: Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)
PT: Anämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Thrombozytenzahl vermindert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
<b>SOC: Infektionen</b>	0 (0,0)	2 (2,1)	3 (3,1)	13 (13,5)	6 (7,1)	19 (19,6)
PT: Pneumonie	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	6 (6,3)	4 (4,7)	9 (9,3)
PT: COVID-19	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,2)	2 (2,1)
PT: Rhinovirusinfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,0)
PT: COVID-19-Lungenentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Divertikulitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)

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

<b>ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021</b>	<b>Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)</b>		<b>Nach der Tisagenlecleucel-Infusion (Safety-Population)</b>			
<b>Patienten mit SUESI, n (%)</b>	<b>Vor der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Während der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zu jeglicher Zeit nach Tisagen- lecleucel-Infusion</b>
PT: Infektion lokalisiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Infektion der unteren Atemwege	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Perirektaler Abszess	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Pneumonie durch Haemophilus	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Pseudomonas-Bakteriämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Sepsis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Bakteriämie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Enzephalitis durch humanes Herpesvirus 6	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Parainfluenzavirus-Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Zellulitis	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Bakterielle Sepsis	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Empyem	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Grippe	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Infektion eines Gefäß- Medizinprodukts	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Respiratory Syncytial Virus- Infektion	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021	Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)		Nach der Tisagenlecleucel-Infusion (Safety-Population)			
Patienten mit SUESI, n (%)	Vor der Lymphozyten- Depletion	Während der Lymphozyten- Depletion	Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zu jeglicher Zeit nach Tisagen- lecleucel-Infusion
<b>SOC: Schwerwiegendes neurologisches Ereignis</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,1)	1 (1,0)	0 (0,0)	3 (3,1)
PT: Enzephalopathie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,1)
PT: Immuneffektor- zellenassoziiertes Neurotoxizitätsyndrom	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
<b>SOC: Tumorlysesyndrom</b>	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Tumorlysesyndrom	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUESI: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse <sup>1</sup> Ein Patient hat die Studienmedikation aufgrund einer Entscheidung des Arztes nicht erhalten. Quellen: pr_e2202_t4_7_13; pr_e2202_t4_7_14; pr_e2202_t4_7_15						

***SUESI (potenziell) nach SOC und PT***

Einziges SUESI (potenziell) innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion war bei 1,0 % der Patienten der PT Enzephalopathie aus der SOC Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung. Die meisten potenziellen SUESI traten zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion auf (6,3 %). Dabei wurden Ereignisse in der SOC Sekundäre bösartige Erkrankungen (einschließlich Oligo- oder Monoklonalität der Vektorinsertionsstelle) am häufigsten beobachtet, darunter am häufigsten die PT Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom (2,1 %), Bowen-Krankheit (1,1 %) und Bösartiges Melanom (1,1 %). Über den zeitlichen Verlauf nach Tisagenlecleucel-Infusion nehmen die potenziellen SUESI deutlich ab, sodass mehr als ein Jahr nach der Tisagenlecleucel-Infusion nur noch Ereignisse der SOC Sekundäre bösartige Erkrankungen (einschließlich Oligo- oder Monoklonalität der Vektorinsertionsstelle) mit den PT Blasenübergangszellkarzinom, Plattenepithelkarzinom und Basalzellkarzinom (1,0 %) beobachtet wurden (Tabelle 4-100).

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

Tabelle 4-100: Ergebnisse für SUESI (potenziell), nach SOC & PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie **ELARA** (ITT-Population Safety-Set, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021	Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)		Nach der Tisagenlecleucel-Infusion (Safety-Population)			
	Vor der Lymphozyten- Depletion	Während der Lymphozyten- Depletion	Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion	Zu jeglicher Zeit nach Tisagen- lecleucel-Infusion
N	98	97 <sup>1</sup>	97	96	85	97
Ereignisse	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	6 (6,3)	2 (2,4)	8 (8,2)
<b>SOC: Verschlimmerung der Graft-versus-Host-Krankheit</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: Graft-versus-Host-Erkrankung des Gastrointestinaltraktes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
<b>SOC: Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,1)
PT: Enzephalopathie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,1)
<b>SOC: Sekundäre bösartige Erkrankungen (einschließlich Oligo- oder Monoklonalität der Vektorinsertionsstelle)</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,2)	2 (2,4)	5 (5,2)
PT: Basalzellkarzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,1)	1 (1,2)	2 (2,1)
PT: Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,1)	1 (1,2)	2 (2,1)
PT: Blasenübergangs- zellkarzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,0)
PT: Bowen Krankheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)



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

<b>ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021</b>	<b>Vor der Tisagenlecleucel-Infusion (ITT-Population)</b>		<b>Nach der Tisagenlecleucel-Infusion (Safety-Population)</b>			
<b>Patienten mit SUESI, n (%)</b>	<b>Vor der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Während der Lymphozyten- Depletion</b>	<b>Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel- Infusion</b>	<b>Zu jeglicher Zeit nach Tisagen- lecleucel-Infusion</b>
PT: Bösartiges Melanom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUESI: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse <sup>1</sup> Ein Patient hat die Studienmedikation aufgrund einer Entscheidung des Arztes nicht erhalten. Quellen: pr_e2202_t4_7_16; pr_e2202_t4_7_17; pr_e2202_t4_7_18						

**Zusatzanalysen**

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Zusatzanalyse zum Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, *Safety*-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021	Vor der Tisagenlecleucel- Infusion (ITT-Population)		Nach der Tisagenlecleucel-Infusion ( <i>Safety</i> -Population)			
	Vor der Lympho- zyten- Depletion	Während der Lympho- zyten- Depletion	Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagen- lecleucel- Infusion	Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlec- leucel- Infusion	Mehr als ein Jahr nach Tisagen- lecleucel- Infusion	Zu jeglicher Zeit nach Tisagen- lecleucel- Infusion
N	98	97 <sup>1</sup>	97	96	85	97
Jegliche	-	-	47 (48,5)	1 (1,0)	1 (1,2)	48 (49,5)
CTCAE-Grad 3					1 (1,2)	
CTCAE-Grad 4					0 (0,0)	
CTCAE-Grad 3 oder 4	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)

CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (*Cytokine Release Syndrome*); CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*  
<sup>1</sup>Ein Patient hat die Studienmedikation aufgrund einer Entscheidung des Arztes nicht erhalten.  
Quelle: pr\_e2202\_t4\_8\_1; pr\_e2202\_t4\_8\_2, pr\_e2202\_t4\_8\_3

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Zusatzanalyse zum Endpunkt schwerwiegendes neurologisches Ereignis (SNE) aus der Studie **ELARA** (ITT-Population, *Safety*-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) – weitere Untersuchungen

ELARA Datenschnitt vom 03.08.2021	Vor der Tisagenlecleucel- Infusion (ITT-Population)		Nach der Tisagenlecleucel-Infusion ( <i>Safety</i> -Population)			
	Vor der Lymphozy- ten- Depletion	Während der Lympho- zyten- Depletion	Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagen- lecleucel- Infusion	Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlec- leucel- Infusion	Mehr als ein Jahr nach Tisagen- lecleucel- Infusion	Zu jeglicher Zeit nach Tisagen- lecleucel- Infusion
N	98	97 <sup>1</sup>	97	96	85	97
Jegliche SNE	2 (2,0)	2 (2,1)	10 (10,3)	2 (2,1)	0 (0,0)	12 (12,4)
CTCAE-Grad 3 oder 4	-	-	-	-	-	-

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; SNE: schwerwiegendes neurologisches Ereignis  
<sup>1</sup>Ein Patient hat die Studienmedikation aufgrund einer Entscheidung des Arztes nicht erhalten.  
<sup>2</sup>Die Einteilung nach Schweregrad des CRS erfolgte nicht anhand des CTCAE-Systems, sondern anhand der Einteilung in Grade modifiziert nach Lee et al. 2014 [51].  
Quelle: pr\_e2202\_t4\_9\_1; pr\_e2202\_t4\_9\_2, pr\_e2202\_t4\_9\_3

Die detaillierte Analyse der UESI Zytokin-Freisetzungssyndrom und schwerwiegendes neurologisches Ereignis zeigt, dass diese Ereignisse vorwiegend innerhalb von 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion auftraten wobei der Schweregrad dieser Ereignisse in nur einem Fall größer oder gleich 3 war. Ein Patient wies ein CRS im Zeitraum zwischen acht Wochen und einem Jahr auf, welches im Zusammenhang mit einem weiteren Prüfpräparat stand. Ein Patient, der bereits innerhalb von acht Wochen nach Tisagenlecleucel ein CRS erlitten hatte, wies mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion eine zweite Episode eines CRS auf.

Schwerwiegende neurologische Ereignisse wurden innerhalb von 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 10,3 % der Patienten beobachtet und im Zeitraum von mehr als 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 2,1 % der Patienten. Mehr als ein Jahr nach der Tisagenlecleucel-Infusion wurden keine SNE als UE beobachtet (Tabelle 4-101 und

Tabelle 4-102).

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

An der Studie ELARA waren größtenteils Patienten aus Europa (45,9 %) und den USA (28,6 %) beteiligt. Die eingeschlossenen Patienten waren überwiegend kaukasischer Abstammung (82,7 %). Außerdem ist anzunehmen, dass der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Somit sind die Ergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen der Studie **ELARA**

Merkmal	OS	An- sprech- en	PFS	TTNT	EQ-5D VAS	SF- 36v2	FACT- Lym	UE
Alter	○	●	○	○	○	○	○	●
Geschlecht	○	●	○	○	○	○	○	●
Krankheitsschwere gemäß ECOG-PS	○	○	○	○	○	○	○	○
Region	○	○	○	○	○	○	○	○
FLIPI <sup>1</sup> zu Studienbeginn	○	●	○	○	○	○	○	○
Histologischer Grad	○	●	○	○	○	○	○	○
Anzahl der vorangegangenen anti- neoplastischen Therapielinien	○	●	○	○	○	○	○	○
Vorherige PI3K- Inhibitor-Therapie	○	●	○	○	○	○	○	○
Vorherige HSCT	○	●	○	○	○	○	○	○
Krankheitsstatus vor der letzten anti- neoplastischen Therapie	○	●	○	○	○	○	○	○
Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) <sup>2</sup> nach Beginn der Erst- linientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper	○	●	○	○	○	○	○	○
<i>Bulky disease</i> zu <i>Baseline</i> <sup>3</sup>	○	●	○	○	○	○	○	●

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

<i>Bridging</i> -Therapie	○	●	○	○	○	○	○	○
LDH zu Studienbeginn	○	●	○	○	○	○	○	○
R2-Anwendung <sup>4</sup>	○	●	○	○	○	○	○	○
Studienorte in den USA	○	●	○	○	○	○	○	○
Metabolisches Tumorvolumen (MTV) zu Studienbeginn	○	●	○	○	○	○	○	○
Doppelt refraktär	○	●	○	○	○	○	○	○
Abstammung	○	●	○	○	○	○	○	●
Ethnie	○	●	○	○	○	○	○	●
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; FLIPI: <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>; LDH: Lactatdehydrogenase; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinasen; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation</p> <p><sup>1</sup>Der FLIPI umfasst 5 gekennzeichnete prognostische Faktoren; FLIPI = Summe (wenn prognostischer Faktor = Ja); niedrig: 0 – 1 Kriterien wurden erfüllt; mittel: 2 Kriterien wurden erfüllt; hoch: 3 oder mehr Kriterien wurden erfüllt.</p> <p><sup>2</sup>POD24: Patienten mit primärer Refraktärität oder Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach Beginn einer Erstlinienbehandlung mit einem Anti-CD20-mAk.</p> <p><sup>3</sup><i>Bulky disease</i> (Tumorlast) ist nach IRC definiert als Bildgebung, die eine nodale oder extranodale Tumormasse zeigt, die einen Durchmesser von &gt; 7 cm hat oder den Befall von mindestens 3 Lymphknoten zeigt, jeder mit einem Durchmesser von &gt; 3 cm.</p> <p><sup>4</sup>Lenalidomid + Rituximab (innerhalb desselben Regimes)</p>								

Die Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen werden in Anhang 4-G dargestellt.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-104 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-104: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,041</b>	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	<b>p&lt;0,001</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Nicht zutreffend. Aufgrund des Studiendesigns der Studie ELARA konnten keine Interaktions-p-Werte für die Subgruppen berechnet werden.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-105: Liste der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

	Studienberichte	Einträge in Studienregistern	Publikationen	Sonstige Quellen <sup>1</sup>
ELARA (CCTL019E2202)	ja [33, 64]	ja [61-63]	ja [33]	nein
ReCORD-FL (CCTL019E2001)	ja [54]	nein	nein	nein
<sup>1</sup> Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA oder anderen Ergebnisdatenbanken				

## 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.*

Laut Verfo § 5 Absatz 8 des G-BA soll für die Nutzenbewertung die bestverfügbare Evidenz herangezogen werden. Im Rahmen der Informationsbeschaffung für das vorliegende Dossier konnten im Anwendungsgebiet keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden. Damit ist für das Anwendungsgebiet weder ein direkter Vergleich noch ein indirekter Vergleich mit Brückenkomparator zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel möglich.

Daher wurde der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie anhand der Studie ELARA und eines adjustierten indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator mit der Studie ReCORD-FL bestimmt.

Bei der Studie ELARA handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische, noch laufende Phase-II-Studie. Die Studiendokumente der Studie ELARA lieferten keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; Ergebnisse der präspezifizierten Analysen des SAP und des Studienprotokolls wurden, sofern verfügbar, im Studienbericht dargestellt. Darüber hinaus wurden keine sonstigen Aspekte festgestellt, die die Aussagekraft der Studiendaten beeinflussen könnten. Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials mit der Einstufung „hoch / niedrig“ auf Studienebene nicht angezeigt.

Um eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel zu ermöglichen, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator mit der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL durchgeführt. Die Studie ReCORD-FL beruht auf der Auswertung von Krankenakten aus medizinischen Zentren in Europa und Nordamerika im Zeitraum von 1998 bis 2020. Für diese Studie wurden die gleichen Einschlusskriterien wie in der ELARA-Studie angewendet. Die für den Vergleich verwendeten Patientenpopulationen von ELARA und ReCORD-FL wiesen bereits vor der Adjustierung eine hohe Strukturgleichheit auf. Durch die *Propensity-Score*-gewichtete Adjustierung konnten mögliche Ungleichheiten weiter minimiert werden, sodass valide vergleichende Aussagen getroffen werden können (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

### *Mortalität*

- Gesamtüberleben\* (*Overall Survival, OS*)

### *Morbidität*

- Ansprechen\*<sup>38</sup>
- Progressionsfreies Überleben\* (*Progression-Free Survival, PFS*)
- Zeit bis zur Folgebehandlung\* (*Time to Next Treatment, TTNT*)
- Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-Lym

### *Nebenwirkungen*

- UE
- SUE
- UE CTCAE-Grad 3 oder 4
- UE, SUE, UE CTCAE-Grad 3 oder 4 jeweils nach SOC und PT differenziert
- UESI

Für die mit einem Stern markierten Endpunkte liegen Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich zwischen der ELARA- und der ReCORD-FL-Studie vor. Für alle übrigen Endpunkte stehen Ergebnisse aus der ELARA-Studie zur Verfügung. Da in der systematischen Literaturrecherche keine Evidenz höheren Grades für das vorliegende Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte, beruht die Ableitung des Zusatznutzens für Tisagenlecleucel auf Daten der Evidenzstufen III und IV gemäß § 5 Abs. 6 der Verfo des G-BA.

In beiden Studien stammt der Großteil der Patienten aus Europa (ELARA: 45,9 %; ReCORD-FL: 62,0 %) und den USA (ELARA: 28,6 %; ReCORD-FL: 31,6 %). In der Studie ReCORD-FL wurden zusätzlich 6,4 % der Patienten in Kanada rekrutiert. Es ist anzunehmen, dass der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Darüber hinaus wurden in der ELARA-Studie keine Unterschiede in den Behandlungsergebnissen in der Subgruppenanalyse Region (Europa vs. Nicht-Europa) festgestellt. Daher sind die Ergebnisse der Studien ELARA und ReCORD-FL, sowie die des indirekten Vergleichs der beiden Studien, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Aus der Qualität der vorliegenden Evidenz lässt sich bei statistisch signifikantem Ergebnis ein **Anhaltspunkt** für einen Zusatznutzen ableiten.

---

<sup>38</sup> Dargestellt werden die Komplettremissionsrate (CRR, Hauptanalyse) sowie die Gesamtemissionsrate (ORR, Zusatzanalyse) und die Remissionsdauer (DOR, Zusatzanalyse).



#### 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.*

Tisagenlecleucel wird bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie angewendet. Der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel wird anhand der Studie ELARA bewertet (Tabelle 4-106). Bei der Studie ELARA handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, Phase-II-Studie, in die 98 Patienten aus 13 Ländern eingeschlossen wurden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, der schlechten Prognose der Patienten sowie der niedrigen Ansprechrate auf die derzeit verfügbaren Therapien war ein einarmiges Studiendesign erforderlich [23].

Des Weiteren wurden zur Quantifizierung des Zusatznutzens die Ergebnisse eines adjustierten indirekten Vergleichs ohne Brückenkompator von Tisagenlecleucel (ELARA) zu einer patientenindividuellen Therapie (ReCORD-FL) vorgelegt (Tabelle 4-106). Bei der Studie ReCORD-FL handelt es sich um eine internationale, retrospektive Kohortenstudie auf Basis von Patientenakten, in der 187 Patienten entsprechend den Einschlusskriterien der Studie ELARA eingeschlossen wurden. Für den Vergleich wurde eine *Propensity-Score*-gewichte, adjustierte Patientenpopulation der ReCORD-FL-Studie verwendet.

Tabelle 4-106: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Ergebnisse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
<b>MORTALITÄT</b>			
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			
Tisagenlecleucel (ELARA)		<b>Erheblich</b>	Anhaltspunkt
N	98		
n (%) Überlebensrate zu Monat 30, (%) [95 %-KI] <sup>A</sup>	10 (10,2) 81,6 [59,4; 92,4]		
ELARA vs. ReCORD-FL (zu Monat 24) <sup>B</sup> HR [95 %-KI] <sup>C</sup>	<b>0,21 [0,10; 0,45]</b>		
<b>MORBIDITÄT</b>			
<b>Ansprechen</b>			
<b>Komplettremission (CR)</b>			
Tisagenlecleucel (ELARA)		<b>Beträchtlich</b>	Anhaltspunkt
N	98		
n % [95 %-KI] <sup>D</sup>	67 68,4 [58,2; 77,4]		
ELARA vs. ReCORD-FL (zu Monat 24) <sup>B</sup> ARR [95 %-KI] <sup>C</sup>	<b>31,7 [18,2; 45,2]</b>		
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>			
Tisagenlecleucel (ELARA)		<b>Beträchtlich</b>	Anhaltspunkt
N	98		
n (%) Rate des PFS zu Monat 30, (%) [95 %-KI] <sup>A</sup>	38 (38,8) 50,6 [34,6; 64,7]		
ELARA vs. ReCORD-FL (zu Monat 24) <sup>B</sup> HR [95 %-KI] <sup>C</sup>	<b>0,57 [0,38; 0,87]</b>		
<b>Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT)</b>			
Tisagenlecleucel (ELARA)		<b>Erheblich</b>	Anhaltspunkt
N	98		
n (%) Ereignisfreie Rate zu Monat 30, (%) [95 %-KI] <sup>A</sup>	18 (18,4) 76,8 [65,9; 84,6]		
ELARA vs. ReCORD-FL (zu Monat 24) <sup>B</sup> HR [95 %-KI] <sup>C</sup>	<b>0,29 [0,17; 0,48]</b>		
<b>EQ-5D VAS</b>			
Tisagenlecleucel (ELARA)			
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>		_H	_H
Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup>	5,8 (1,79); [2,21; 9,43]		
Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup>	8,5 (2,36); [3,22; 13,81]		
Verbesserung um MID von $\geq 7$ Punkten			
n (%)	51 (65,4)		
Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] <sup>A</sup>	7,9 [7,0; 12,8]		

Endpunkt	Ergebnisse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
<b>GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT</b>			
<b>SF-36v2</b>			
Tisagenlecleucel ELARA			
<b>PCS</b> Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Verbesserung um MID von $\geq 3$ Punkten n (%) Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] <sup>A</sup>	0,2 (0,97); [-1,77; 2,15] -1,5 (0,29); [-2,11; -0,98] 42 (55,3) 10,3 [7,2; N.E.]	_H	_H
<b>MCS</b> Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Verbesserung um MID von $\geq 3$ Punkten n (%) Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] <sup>A</sup>	1,0 (1,24); [-1,42; 3,46] 6,9 (8,04); [-8,91; 22,76] 40 (52,6) 11,8 [7,2; N.E.]		
<b>FACT-Lym</b>			
Tisagenlecleucel ELARA			
<b>FACT-LymS</b> Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Verbesserung um MID von $\geq 2,9$ Punkten n (%) Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] <sup>A</sup>	2,2 (0,64); [0,86; 3,45] 4,2 (1,27); [1,40; 7,02] 52 (67,5) 7,6 [7,0; 12,8]	_H	_H
<b>FACT-LymTOI</b> Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Verbesserung um MID von $\geq 5,5$ Punkten n (%) Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] <sup>A</sup>	2,8 (1,34); [0,10; 5,49] 8,3 (2,77); [2,21; 14,46] 47 (61,0) 9,2 [7,2; 19,7]		
<b>FACT-G</b> Veränderung gegenüber <i>Baseline</i> Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup> Verbesserung um MID von $\geq 3$ Punkten n (%)	0,9 (1,60); [-2,28; 4,17] 7,1 (2,66); [1,20; 12,92] 53 (68,8)		

Endpunkt	Ergebnisse	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] <sup>A</sup>	7,6 [7,0; 13,0]		
FACT-Gesamtscore			
Veränderung gegenüber <i>Baseline</i>			
Monat 12 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup>	3,1 (1,99); [-0,92; 7,11]		
Monat 24 LSM (SE) [95 %-KI] <sup>E</sup>	10,9 (3,66); [2,81; 18,96]		
Verbesserung um MID von $\geq 6,5$ Punkten			
n (%)	47 (61,0)		
Zeit bis zur ersten Verbesserung in Monaten, Median, [95 %-KI] <sup>A</sup>	8,3 [7,2; 19,5]		
<b>NEBENWIRKUNGEN</b>			
<b>UE<sup>F</sup></b>			
Tisagenlecleucel (ELARA) <sup>G</sup>			
UE CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	35 (36,1)		
SUE, n (%)	34 (35,1)		
UESI (identifiziert), n (%)	93 (95,9)		
UESI (identifiziert) CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	77 (79,4)	_I	_I
UESI (potenziell), n (%)	24 (24,7)		
UESI (potenziell) CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	3 (3,1)		
SUESI (identifiziert / potenziell), n (%)	39 (40,2)		
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Komplettremission (<i>Complete Remission</i>); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale</i>; FACT-G: <i>FACT-General</i>; FACT-Lym: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma</i>; FACT-LymS: <i>FACT-Lymphoma Subscale</i>; FACT-Lym TOI: <i>FACT-Lymphoma Trial Outcome Index</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; IRC: Unabhängiges Reviewkomitee (<i>Independent Review Committee</i>); MCS: <i>Mental Component Summary</i>; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; N.E.: Nicht schätzbar (<i>Not Estimable</i>) OR: Gesamtremission (<i>Overall Remission</i>); PCS: <i>Physical Component Summary</i>; SF-36v2: <i>Short Form 36 Version 2</i>; SUE: Schwerwiegende UE; SUESI: Schwerwiegende UESI; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von speziellem Interesse</p> <p><sup>A</sup>95 %-KI bestimmt mittels Greenwood-Formel</p> <p><sup>B</sup>Patienten mit Daten zum Überleben nach 24 Monaten wurden zu Monat 24 zensiert.</p> <p><sup>C</sup>HR bestimmt mittels gewichteter Cox-Proportional-Hazard-Regression</p> <p><sup>D</sup>95 %-KI bestimmt mittels Clopper-Pearson</p> <p><sup>E</sup>LSM bestimmt mittels MMRM; 95 %-KI bestimmt mittels Normalverteilungsapproximation</p> <p><sup>F</sup>UE exkl. krankheitsbezogener Ereignisse</p> <p><sup>G</sup>UE werden zu „jeglicher Zeit nach Tisagenlecleucel-Infusion“ mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer der UE von 18,6 Monaten post Infusion dargestellt. Ergebnisse weiterer Beobachtungsphasen sind den Ergebnistabellen zu entnehmen (Abschnitt 4.3.2.3.3.1.8).</p> <p><sup>H</sup>Es liegen keine Daten vor, die einen Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Es ist beschrieben, dass sich der allgemeine Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter einer patientenindividuellen Therapie teilweise verschlechtern. Nach der Therapie mit Tisagenlecleucel zeigt sich eine gleichbleibende bzw. in einigen Instrumenten verbesserte Lebensqualität im Vergleich zum Studienbeginn.</p> <p><sup>I</sup>Es liegen keine Daten vor, die einen Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Die Einmalbehandlung mit Tisagenlecleucel führt durch das anhaltende therapiefreie Intervall zu einer Vermeidung von Nebenwirkungen, welche durch eine Dauertherapie einhergehend mit kumulativen Toxizitäten unter patientenindividuellen Therapien sehr häufig auftreten können.</p>			

Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades der entsprechenden Ereignisse wird für alle Endpunkte der einzelnen Endpunktkategorien gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV bewertet.

### **Mortalität**

#### *Gesamtüberleben (OS)*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht für betroffene Patienten keine Chance auf Heilung. Die häufigste Todesursache der Patienten stellt das folliculäre Lymphom selbst dar [4]. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt, wie in anderen onkologischen Indikationen auch, als das herausragende Therapieziel. Beobachtungsstudien zeigen, dass sich mit jeder weiteren Therapie die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs und das Gesamtüberleben verkürzen. Für Patienten mit FL ab der 3. Therapielinie gibt es kaum spezifisch wirksame Therapieoptionen, sodass betroffene Patienten patientenindividuell behandelt werden müssen. Eine wiederholte Behandlung mit bereits angewendeten Therapien führt nur äußerst selten zu einem Therapieerfolg, sodass das FL weiter voranschreitet und zum Tod der Patienten führt (Abbildung 4-39) [4-7].

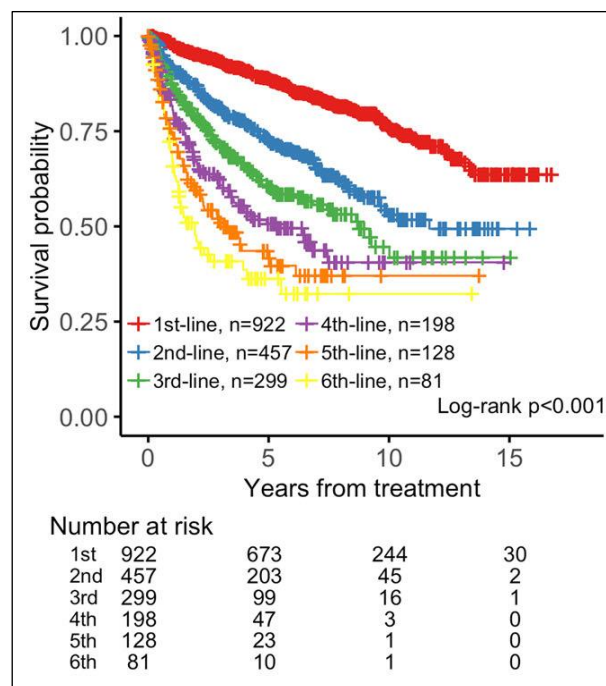


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS) nach Therapielinien aus Batlevi et al. [7]

OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*)

Eine retrospektive Studie mit über 1.000 FL-Patienten, die von 1998 bis 2009 am *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* durchgeführt wurde, zeigte, dass das mediane Gesamtüberleben nach der fünften Therapielinie auf 3,13 Jahre sank [7]. In der im vorliegenden Dossier dargestellten retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL konnte ebenfalls deutlich gezeigt

werden, dass in der eingeschlossenen Population das Gesamtüberleben unter einer patientenindividuellen Therapie mit jeder weiteren Therapielinie bis auf 11,4 Monate in der 8. Therapielinie sank [52].

In der **ELARA**-Studie hatten die Patienten im Median vier Vortherapien, rund ein Drittel der Patienten sogar zwischen fünf und 13 Vortherapien. Zum Zeitpunkt des im Dossier dargestellten Datenschnitts vom 03.08.2021 lagen die Überlebensraten zu **Monat 12 bei 96,7 %, zu Monat 24 bei 89,0 % und zu Monat 30 bei 81,6 % [95 %-KI: 59,4; 92,4]**.

Der indirekte adjustierte Vergleich zwischen **ELARA und ReCORD-FL** zeigt, dass die Behandlung mit Tisagenlecleucel das Risiko, innerhalb von 24 Monaten zu versterben, im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie signifikant **um 79 % verringert**. Der beobachtete Effekt ist mit einem **Hazard Ratio von 0,21 [95 %-KI: 0,10; 0,45]** als „dramatisch“ einzustufen [8].

Die für den Vergleich verwendeten Patientenpopulationen der ELARA- und ReCORD-FL-Studie wiesen bereits vor der Adjustierung eine hohe Strukturgleichheit auf. Durch die *Propensity-Score*-gewichtete Adjustierung konnten mögliche Ungleichheiten weiter minimiert werden. Aufgrund der objektiven Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben kann eine Verzerrung durch Unterschiede im Design der Studien ELARA und ReCORD-FL ausgeschlossen werden, sodass von einer hinreichenden Aussagekraft der Ergebnisse auszugehen ist. Das Ausmaß des Effekts ist dramatisch, daher kann ein möglicher Einfluss im Modell nicht berücksichtigter Störgrößen vernachlässigt werden.

Eine „*Worst-Case*“-Analyse bestätigt die Robustheit der Analyse, in der für Patienten mit fehlenden Werten der Variable „Anzahl der beteiligten Lymphknoten bei Beginn der Behandlung“ in ReCORD-FL die prognostisch ungünstigste Ausprägung („> 4“) angenommen wurde. Auch in diesem Fall bleibt der dramatische Effekt von Tisagenlecleucel auf das Gesamtüberleben bestehen (HR: 0,23 [95 %-KI: 0,11; 0,50]).

Die Ergebnisse des Vergleichs sind auf den deutschen Behandlungskontext sehr gut übertragbar. Die Charakteristika der Patienten aus deutschen Zentren unterscheiden sich nicht maßgeblich von denen der Gesamtkohorte von ReCORD-FL (Tabelle 4-48). Die Ergebnisse des Vergleichs haben demnach für die deutsche Behandlungslandschaft eine hohe Relevanz. Wie es auch vom G-BA für den deutschen Versorgungskontext in der zVT-Herleitung angemerkt wurde, erhielten alle Patienten in ReCORD-FL eine hochgradig individualisierte Therapie.

Zusammenfassend ist Tisagenlecleucel eine vielversprechende Therapieoption für mehrfach vortherapierte Patienten mit FL, die zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer führt. Dementsprechend ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben nach § 5 Abs. 7 Nr. 1 der AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von Tisagenlecleucel.

## **Morbidität**

### *Ansprechen*

Das Erreichen einer Komplettremission (CR) ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine entscheidende Größe für den Therapieerfolg und einer der wichtigsten Faktoren zur Einschätzung des langfristigen Nutzens der Therapie. Die Komplettremission steht zudem im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben [9, 10]. In onkologischen Erkrankungen wird das Erreichen einer therapiefreien Zeit durch eine Remission von den Patienten als eine große Erleichterung empfunden [11]. Unter den derzeit angewendeten Chemoimmuntherapien nimmt der Anteil der Patienten, die eine Komplettremission erreichen, von der Initialtherapie (71 %) bis hin zur dritten Therapielinie (44 %) deutlich ab und steht im Zusammenhang mit einer verringerten Überlebenschance [6]. Aufgrund dieser Prognose ist das Rezidiv für Patienten in Remission eine Hauptsorge, die für Patienten sogar eine psychoonkologische Betreuung notwendig machen kann [11]. Für mehrfach vorbehandelte Patienten besteht aus diesem Grund ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer Therapie, die ein tiefes und langfristiges Ansprechen ermöglicht.

In der **ELARA**-Studie wiesen zum Zeitpunkt des im Dossier dargestellten Datenschnitts (August 2021, mediane Beobachtungsdauer: 21,1 Monate) **68,4 % der Patienten eine Komplettremission (CR)** nach Auswertung durch das IRC auf. Die mediane Ansprechdauer wurde zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht.

Im Vergleich dazu wiesen in der adjustierten Population von **ReCORD-FL** nur **37,3 %** der Patienten eine Komplettremission auf. Der adjustierte indirekte Vergleich ohne Brückenkompator dieser beiden Studien zeigt, dass die Behandlung mit Tisagenlecleucel zu einer um **31 Prozentpunkte** höheren Wahrscheinlichkeit führt, eine Komplettremission zu erreichen.

Dass durch eine Tisagenlecleucel-Behandlung eine dauerhafte Remission über mehrere Jahre erreicht werden kann, zeigen Daten einer Studie der *University of Pennsylvania*, in welcher 14 Patienten mit FL mit Tisagenlecleucel behandelt wurden (mediane Ansprechdauer nicht erreicht, 5-Jahres-Ansprechrates 60 %) [12].

Dementsprechend ergibt sich für den Endpunkt Ansprechen nach § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Tisagenlecleucel.

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das progressionsfreie Überleben ein entscheidender Faktor für den weiteren Verlauf der Erkrankung. Unter der Behandlung mit den derzeit üblichen Therapieoptionen verkürzt sich das PFS von der Initialtherapie bis zur dritten Therapielinie drastisch von durchschnittlich 6,6 Jahren auf 10 Monate bzw. von im Median 4,73 Jahren auf 0,48 Jahre (Abbildung 4-40) [6, 7, 13].

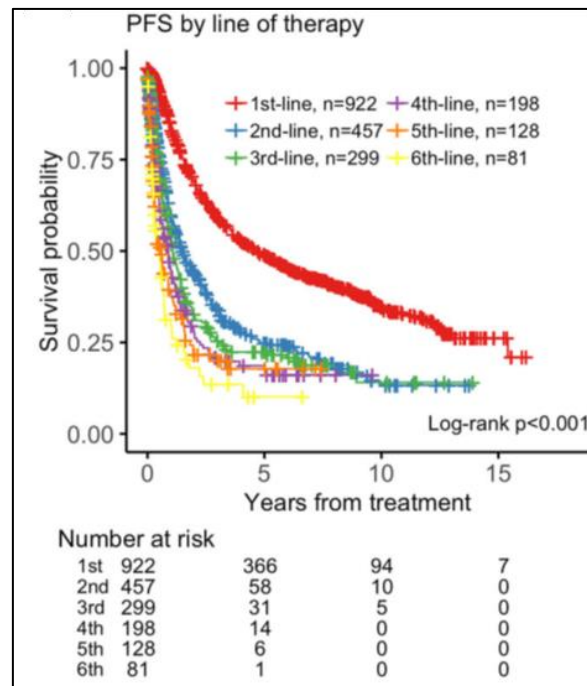


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Plot für das progressionsfreie Überleben (PFS) nach Therapielinien aus Batlevi et al. [7].

PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*)

Das Auftreten eines Progressionsereignisses ist gleichbedeutend mit dem Scheitern der Therapie, eine weitere erfolgsversprechende Behandlung ist oftmals aufgrund des Mangels an weiteren, spezifisch wirksamen Therapieoptionen nicht möglich [5].

Eine Studie von Price et al., in der 424 Patienten mit NHL (DLBCL, CLL und FL) nach ihrer Belastung durch die Erkrankung befragt wurden, gaben 79 % der 69 befragten FL-Patienten an, sich Sorgen zu machen, dass die Erkrankung zurückkehrt oder sich verschlechtert [11, 66]. Diese Sorgen ziehen im Weiteren unter Umständen die Notwendigkeit psychoonkologischer Therapien nach sich. Die meisten der befragten FL-Patienten (92 %) sagten zudem aus, dass eine Verzögerung der Krankheitsprogression für sie wichtig sei und dass das Erreichen einer therapiefreien Zeit eine große Erleichterung bedeute [11]. Eine Studie von Pettengell et al. zeigt, dass Patienten, deren Erkrankung refraktär ist, im Vergleich zu Patienten in Remission eine deutlich reduzierte Lebensqualität aufwiesen. Ein Progressionsereignis und damit das Scheitern der Therapie spiegelt sich somit nachweislich auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider [14].

Die mediane Beobachtungsdauer des PFS in der Studie ELARA betrug 14,3 Monate. Die Patienten hatten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie im Median 4 Vortherapien erhalten, ein Drittel der Patienten war sogar mit 5 bis 13 Therapien vorbehandelt. Bis zum im Dossier dargestellten Datenschnitt vom 03.08.2021 kam es in der Studienpopulation zu 38 PFS-Ereignissen. Die Rate des **PFS** (nach Beurteilung durch das IRC) lag nach 30 Monaten Studiendauer bei **50,6 % (95 %-KI: [34,6; 64,7])**.



Der adjustierte indirekte Vergleich der PFS-Ergebnisse aus der **ELARA**-Studie mit den Ergebnissen aus der **ReCORD-FL**-Studie zeigt 24 Monate nach einer Tisagenlecleucel-Infusion eine im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie statistisch signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben (**HR: 0,57 (95 %-KI: 0,38; 0,87)**).

Eine Fallserie der *University of Pennsylvania*, die von Patienten mit einer besonders langen Nachbeobachtungszeit von über 60 Monaten berichtet, unterstreicht den langanhaltenden Effekt einer Behandlung mit Tisagenlecleucel. Es konnte gezeigt werden, dass bei 43 % der 14 Patienten mit rezidiertem / refraktären FL selbst fünf Jahre nach der Behandlung mit Tisagenlecleucel keine Progression aufgetreten war bzw. die Patienten nicht verstorben waren [12].

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben nach § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Tisagenlecleucel.

#### *Zeit bis zur Folgebehandlung (TTNT)*

Die Zeit bis zur Folgebehandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein wichtiger Indikator für die Beurteilung des langfristigen Therapieerfolgs, denn bei anhaltender Wirksamkeit und guter Verträglichkeit ist ein Therapiewechsel nicht erforderlich. Die Patienten empfinden das Erreichen einer therapiefreien Zeit als große Erleichterung, sodass der langfristige Therapieerfolg die Lebensqualität der Patienten unmittelbar beeinflusst. Patienten in Remission belastet die konstante Sorge, ein Rezidiv zu erleiden, was zur Folge hat, dass einige Patienten eine zusätzliche psychoonkologische Therapien benötigen [11].

Neben einer Krankheitsprogression oder fehlendem Ansprechen kann auch das Auftreten von unerwünschten Ereignissen zu einem Therapiewechsel führen. Bei den momentan in späteren Therapielinien eingesetzten Wirkstoffen wie z. B. Idelalisib und Duvelisib kam es in den Zulassungsstudien bei 22 – 29 % der Teilnehmer zu einem Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen [19, 20]. In diesen Fällen kann das Therapieziel eines langfristigen Ansprechens allein dadurch nicht erreicht werden, dass die Einnahme der Medikation abgebrochen wird.

Häufige, aufeinanderfolgende Behandlungen gehen zudem mit einer erhöhten behandlungsassoziierten Mortalität einher. Eine Studie von Sarkozy et al. untersuchte die Todesursache von Patienten mit folliculärem Lymphom. In zwei Kohorten französischer und amerikanischer Patienten wurde festgestellt, dass die Todesursache in rund 17 % der Fälle durch die FL-Therapie bedingt wurde [37].

Auch eine Transformation des indolenten FL in ein aggressives Lymphom kann einen Therapiewechsel notwendig machen. Durch die histologische Transformation verschlechtert sich die Prognose der Patienten zusätzlich wodurch unmittelbar ein weiterer Therapiebedarf entsteht [37].

Das Herauszögern oder Verhindern der Notwendigkeit einer Folgetherapie ist demnach ein wichtiges Therapieziel, das durch die Einmalbehandlung mit Tisagenlecleucel erreicht werden kann. Durch die Einmalgabe ist ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen oder Patientenpräferenzen grundsätzlich ausgeschlossen. In der **ELARA-Studie** lagen die ereignisfreien Raten (d. h. kein Beginn einer Folgetherapie) zum Zeitpunkt des im Dossier dargestellten Datenschnitts (August 2021) zu **Monat 12 bei 85,0 %, zu Monat 24 bei 76,8 % und zu Monat 30 ebenfalls bei 76,8 % [95 %-KI: 65,9; 84,6]**.

Der indirekte adjustierte Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen der **ELARA-Studie und der ReCORD-FL-Studie** zeigt, dass die Behandlung mit Tisagenlecleucel das Risiko einer Folgetherapie im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie nach 24 Monaten signifikant **um 71 % verringert**. Der beobachtete Effekt auf die Zeit bis zur Folgetherapie ist mit einem **Hazard Ratio von 0,29 [95 %-KI: 0,17; 0,48]** als „dramatisch“ einzustufen [8].

Zusammenfassend geht eine verlängerte Zeit bis zur Folgebehandlung vor allem mit der Erleichterung der Patienten über eine therapiefreie Zeit einher, wobei dies unter anderem eine Verringerung behandlungsbedingter Toxizitäten, ein verringertes Risiko für behandlungsassoziierte Mortalität und ein reduziertes Risiko einer Transformation in ein aggressives Lymphom impliziert. Dementsprechend ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Folgetherapie nach § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** für Tisagenlecleucel.

#### *Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS*

Wie bereits beschrieben sind FL-Patienten häufig wiederkehrenden Rezidiven einhergehend mit sich verschlechternder Prognose ausgesetzt. Die Nebenwirkungen der eingesetzten Therapien haben häufig einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität und den Gesundheitszustand der Patienten als die Symptome der Erkrankung selbst [14]. Bei der Anwendung von Therapien, die typischerweise in späteren Therapielinien eingesetzt werden (z. B. Idelalisib und Duvelisib), treten teilweise erhebliche Toxizitäten und Nebenwirkungen auf, wie z. B. Hepatotoxizität, Sepsis, Diarrhöe, Pneumonitis und Darmperforation, die den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten stark beeinflussen können [15, 16].

In der **ELARA-Studie** war nach der Tisagenlecleucel-Infusion über den Studienverlauf eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) anhand der Veränderung des LSM im Vergleich zu *Baseline* beobachtbar (**Monat 12: 5,8 Punkte [95 %-KI: 2,21; 9,43], Monat 24: 8,5 Punkte [95 %-KI: 3,22; 13,81]**). Im Studienverlauf zeigten **65,4 % der Patienten** mit mindestens einem *Post-Baseline*-Wert eine klinisch relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands um mindestens 7 Punkte.

Es liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens im Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Studien zeigen jedoch, dass sich unter den bestehenden Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie der allgemeine Gesundheitszustand teilweise verschlechtert [13-15]. Nach der Therapie mit Tisagenlecleucel zeigt sich ein leicht verbesserter allgemeiner Gesundheitszustand im Vergleich zum Studienbeginn.

## ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36v2*

Einige Studien weisen darauf hin, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die Erkrankung ebenso wie durch die bisherigen FL-Therapien negativ beeinflusst wird. So wurde eine Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten nach der Behandlung mit <sup>90</sup>Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan in einigen Bereichen des SF-36 gemessen [17]. Ebenfalls wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Neuropathien unter Behandlung mit Chemotherapien und einer Verschlechterung der Lebensqualität bei Patienten mit FL festgestellt [21].

In der **ELARA-Studie** war nach einer Tisagenlecleucel-Therapie ein stabiler Verlauf der Werte für die *Physical Component Summary* (PCS) des SF-36 sowie eine Verbesserung der Werte der *Mental Component Summary* (MCS) gegenüber der *Baseline* zu beobachten. Die Veränderung des LSM der PCS gegenüber der *Baseline* betrug 0,2 Punkte [95 %-KI: -1,77; 2,15] zu Monat 12, zu Monat 24 war eine Veränderung um -1,5 Punkte [95 %-KI: -2,11; 0,98] festzustellen. Die Veränderung des LSM gegenüber der *Baseline* für die MCS betrug 1,0 Punkte [95 %-KI: -1,42; 3,46] zu Monat 12 und 6,9 Punkte [95 %-KI: -8,91; 22,76] zu Monat 24.

Im Studienverlauf zeigten **55,3 % der Patienten** mit mindestens einem *Post-Baseline*-Wert, eine klinisch relevante Verbesserung in der PCS um mindestens 3 Punkte und **52,6 % der Patienten** eine klinisch relevante Verbesserung in der MCS um mindestens 3 Punkte.

Es liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens im Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Studien zeigen jedoch, dass sich unter den bestehenden Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie die gesundheitsbezogene Lebensqualität teilweise verschlechtert [16]. Anhand der Daten zum SF-36 kann geschlussfolgert werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch eine Tisagenlecleucel-Infusion nicht messbar beeinträchtigt wird bzw., insbesondere in der mentalen Komponente (MCS), eine Verbesserung nach Behandlung auftreten kann.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-Lym*

Beim FACT-Lym handelt es sich um ein validiertes, krankheitsspezifisches Instrument für Lymphom-Patienten, durch dessen Verwendung ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und dem Krankheitsstatus der Patienten mit FL nachgewiesen werden konnte. So führte z. B. das Auftreten von Rezidiven zu einer Verschlechterung der Lebensqualität. Anhand des FACT-Lym konnte gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität der Patienten während der Behandlung mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen des FL, wie z. B. einer Chemotherapie, verschlechtert hat [14].

In der **ELARA-Studie** war nach einer Tisagenlecleucel-Therapie eine Verbesserung der Werte sämtlicher Skalen sowie im Gesamtscore im Vergleich zur *Baseline* zu beobachten. Die Veränderung des FACT-LymS gegenüber der *Baseline* betrug 2,2 Punkte [95 %-KI: 0,86; 3,45] zu Monat 12, zu Monat 24 war eine Veränderung um 4,2 Punkte [95 %-KI: 1,40; 7,02] festzustellen. Die Veränderung des LSM gegenüber der *Baseline* für den FACT-LymTOI

betrug 2,8 Punkte [95 %-KI: 0,10; 5,49] zu Monat 12 und 8,3 Punkte [95 %-KI: 2,21; 14,46] zu Monat 24. Die Veränderung des LSM gegenüber der *Baseline* für den FACT-G betrug 0,9 Punkte [95 %-KI: -2,28; 4,17] zu Monat 12 und 7,1 Punkte [95 %-KI: 1,20; 12,92] zu Monat 24. Die Veränderung des LSM gegenüber der *Baseline* für den FACT-Gesamtscore betrug 3,1 Punkte [95 %-KI: -0,92; 7,11] zu Monat 12 und 10,9 Punkte [95 %-KI: 2,81; 18,96] zu Monat 24.

Im Studienverlauf zeigten **67,5 % der Patienten** mit mindestens einem *Post-Baseline*-Wert eine klinisch relevante Verbesserung im FACT-LymS um mindestens 2,9 Punkte, und **61,0 % der Patienten** eine klinisch relevante Verbesserung im FACT-LymTOI um mindestens 5,5 Punkte. **68,8 % der Patienten** mit mindestens einem *Post-Baseline*-Wert zeigten eine klinisch relevante Verbesserung im FACT-G um mindestens 3 Punkte, und **61,0 % der Patienten** eine klinisch relevante Verbesserung im FACT-Gesamtscore um mindestens 6,5 Punkte.

Es liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens im Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Studien zeigen jedoch, dass sich unter den bestehenden Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie die gesundheitsbezogene Lebensqualität teilweise verschlechtert [13]. Anhand der Daten zum FACT-Lym kann geschlussfolgert werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch eine Tisagenlecleucel-Infusion verbessert werden kann.

### ***Nebenwirkungen***

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Viele Patienten mit einem follikulären Lymphom durchlaufen eine größere Anzahl von aufeinanderfolgenden Therapien. Bei wiederholter Anwendung von Chemoimmuntherapien beeinflusst die akkumulierte Toxizität den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten unter anderem so stark, dass Toxizität einer der häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch bei 47 – 56 % der Patienten ist [18]. Bei den derzeitigen, spezifisch in späteren Therapielinien zugelassenen Wirkstoffen, wie z. B. Idelalisib und Duvelisib, brachen 22 – 29 % der Teilnehmer in den Zulassungsstudien die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab [19, 20]. Sehr häufige unerwünschte Ereignisse sind schwere Neutropenien, Hepatotoxizität, schwere Diarrhoe / Colitis, sowie schwere Hautreaktionen.

Tisagenlecleucel hat gegenüber den herkömmlichen Therapien insbesondere für FL-Patienten entscheidende Vorteile hinsichtlich des Sicherheitsprofils: Aufgrund der Einmalgabe kann der Therapieerfolg nicht durch einen Abbruch der Behandlung gefährdet werden und es kommt nicht zu akkumulierter Toxizität.

Die beobachteten UE traten in der **ELARA**-Studie überwiegend innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf. In diesem Zeitraum wurden UE bei 84,5 % der Patienten beobachtet, schwere UE bei 21,6 % und SUE bei 23,1 %.

Die Frequenz der UE nahm über den weiteren zeitlichen Verlauf nach Tisagenlecleucel-Infusion zunehmend und deutlich ab. Zwischen 8 Wochen und einem Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion wurden UE bei 63,5 % und mehr als ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 22,4 % der Patienten beobachtet. Ähnlich verhielt es sich mit den schweren UE (18,8 % und 7,1 %) und den SUE (16,7 % und 5,9 %).

Über den gesamten Zeitraum nach der Tisagenlecleucel-Infusion betrachtet, wurde in der ELARA-Studie bei 90 % der Patienten mindestens ein UE festgestellt. 36 % der Patienten erlitten im gleichen Zeitraum mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad 3 oder 4), 35 % mindestens ein SUE.

Identifizierte UESI, d. h. UE, die zuvor als besonderes Risiko der Anwendung von Tisagenlecleucel identifiziert worden waren, traten in den ersten 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 90,7 % der Patienten auf, während potenzielle UESI, also solche, bei denen ein besonderes Risiko vermutet wird, bei etwa 12,4 % der Patienten beobachtet wurden. SUESI (identifiziert oder potenziell) wurden ebenfalls nur bei 25,8 % der Patienten beobachtet. Die Frequenz der UE nahm über den weiteren zeitlichen Verlauf nach Tisagenlecleucel-Infusion zunehmend und deutlich ab. So wurde im Zeitraum von 8 Wochen bis 1 Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 72,9 % der Patienten ein identifiziertes UESI, bei 12,5 % ein potenzielles UESI und bei 16,7 % ein SUESI beobachtet. Mehr als ein Jahr nach der Tisagenlecleucel-Infusion sank die Inzidenz der UESI weiter auf 21,2 % für identifizierte UESI, 3,5% für potenzielle UESI und 8,2 % für SUESI.

Besondere Bedeutung innerhalb der UESI haben schwerwiegende neurologische Ereignisse (SNE) und das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS). Ein CRS trat innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 48,5 % der Patienten auf, wobei der CTCAE-Grad dieser Ereignisse in nur einem Fall größer oder gleich 3 war. In dem Zeitraum von mehr als 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion wurde ein CRS nur noch bei 2,1 % der Patienten beobachtet. SNE traten innerhalb von 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 10 % der Patienten auf und wurden mehr als ein Jahr nach der Behandlung nicht mehr beobachtet.

Es kam im Studienverlauf bis zum aktuellen Datenschnitt vom 03.08.2021 zu einem UE-bedingten Todesfall, bei dem nicht von einem ursächlichen Zusammenhang mit Tisagenlecleucel ausgegangen wurde.

Für die zurzeit angewendeten Chemoimmuntherapien oder PI3K-Inhibitoren sind hingegen Toxizitäten und Nebenwirkungen, wie z. B. Hepatotoxizität, Sepsis, und Pneumonitis, bekannt, die den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patienten sehr stark beeinträchtigen [14-16, 21].

Die aufgetretenen UE beschränken sich größtenteils auf die ersten 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion. Durch die einmalige Gabe von Tisagenlecleucel kommt es im weiteren zeitlichen Verlauf nach der Behandlung nicht zu einem erneuten Auftreten dieser UE. Im Gegensatz dazu stellt das andauernde Auftreten von Chemotherapie-assoziierten

Nebenwirkungen wie Diarrhö, Schwindel und Fatigue eine große Belastung für die betroffenen Patienten dar.

Es liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens im Vergleich mit der patientenindividuellen Therapie erlauben. Die Einmalbehandlung mit Tisagenlecleucel führt durch das anhaltende therapiefreie Intervall zu einer Vermeidung von Nebenwirkungen, die durch eine Dauertherapie und kumulative Toxizitäten unter der patientenindividuellen Therapie sehr häufig auftreten. Ein Abbruch der Therapie aufgrund von UE, wie häufig bei den bestehenden Therapieoptionen, ist durch die Einmalgabe von Tisagenlecleucel ausgeschlossen.

### **Fazit**

Für Patienten im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel, d. h. mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, besteht bis heute keine Chance auf Heilung [10]. Damit gehören die Patienten im Anwendungsgebiet zu einer Hochrisikogruppe und sind häufig bereits doppelt-refraktär, mit mehrfachen Rezidiven und einem frühen Progress nach dem letzten Therapieversuch. Für diese Patienten stehen derzeit primär Therapien mit einem umfangreichen Nebenwirkungsprofil zur Verfügung: Chemoimmuntherapien oder PI3K-Inhibitoren mit hoher Toxizität und wiederholtem Auftreten bestimmter Nebenwirkungen. Diese Therapien führen zu starken Einschränkungen des allgemeinen Gesundheitszustands und der Lebensqualität der Patienten [14-16, 21].

Die erneute Behandlung mit Therapieoptionen, die zuvor bereits angewendet wurden, lassen nur äußerst geringe Erfolgschancen auf ein Ansprechen erwarten. Zusätzlich besteht das Risiko der histologischen Transformation in ein aggressives Lymphom, das die Prognose der Patienten zusätzlich verschlechtert [22]. Daher besteht für diese Patienten ein großer therapeutischer Bedarf, der durch die hochwirksame, zielgerichtete und einmalige Behandlung mit Tisagenlecleucel gedeckt wird [14-16, 21]. Alternativ erfolgt die erneute Behandlung mit bereits erhaltenen Therapieoptionen, die nur äußerst geringe Erfolgschancen auf ein Ansprechen erwarten lassen.

Tisagenlecleucel wurde mit dem Ziel entwickelt, die bestehende Therapielandschaft grundlegend zu ändern und den Patienten eine potenziell kurative Therapie zu bieten. So bestätigt der Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL, dass die Behandlung mit Tisagenlecleucel im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie das **Überleben** der Patienten erheblich verlängert. Die Effektstärke ist hierbei von einem Ausmaß, das einem dramatischen Effekt entspricht. Die langfristige Wirkung von Tisagenlecleucel in der Endpunktkategorie **Morbidität** verdeutlicht den dramatischen Effekt im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Behandlung. Darüber hinaus zeigen sich auch für die Endpunkte Ansprechen und PFS signifikante Vorteile für Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben. Die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** wird durch Tisagenlecleucel nicht beeinträchtigt, bzw. verbessert sich gegenüber der *Baseline* teilweise. Die beobachteten **Nebenwirkungen** traten vorrangig in den ersten

8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf und führten zu keinen langfristigen Einschränkungen für die behandelten Patienten. Gleichzeitig werden durch die kurze Behandlungsdauer und das günstigere Nebenwirkungsprofil von Tisagenlecleucel die teils erheblichen Nebenwirkungen und Toxizitäten der derzeitig verwendeten Therapien vermieden.

Die im vorliegenden Dossier präsentierten vergleichenden Daten basieren auf einem adjustierten indirekten Vergleich der pivotalen Studie ELARA und der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL. Bereits vor der Gewichtung auf Basis der *Propensity Score Odds* wiesen beide Populationen annähernd Strukturgleichheit auf. Mögliche relevante Confounder wurden im Rahmen der Adjustierung berücksichtigt. In der Gesamtschau kann eine hinreichende Ergebnissicherheit bei der Beurteilung der Effekte festgestellt werden.

Zusammengefasst ergibt sich somit für Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen**.

#### 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 4-107: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Tisagenlecleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	Erheblich

#### 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. Es wurde kein indirekter Vergleich mit einem Brückenkomparator vorgelegt.

##### 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.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für das vorliegende Dossier konnten im Anwendungsgebiet FL keine RCT identifiziert werden, in denen Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel mit einer patientenindividuellen Therapie verglichen wurde oder zumindest eine der beiden Therapien untersucht wurden. Damit ist für das Anwendungsgebiet FL weder ein direkter Vergleich noch ein indirekter Vergleich mit Brückenkomparator zwischen Tisagenlecleucel und einer patientenindividuellen Therapie möglich.



Die einarmige pivotale Studie ELARA wurde von Novartis für die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie durchgeführt. Für die Einordnung der Wirksamkeitsergebnisse der Studie ELARA in den Kontext einer patientenindividuellen Therapie des Versorgungsalltags wurde die retrospektive Kohortenstudie ReCORD-FL von Novartis durchgeführt. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden keine weiteren Studien für einen Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie identifiziert. Die beiden Studien ELARA und ReCORD-FL erlauben den Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel und der patientenindividuellen Therapie für die Endpunkte Gesamtüberleben, Ansprechen, Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur Folgebehandlung im Sinne eines adjustierten indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator. Der genannte indirekte Vergleich war zudem Teil der Zulassungsunterlagen von Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die Zusammenführung der Ergebnisse von ELARA und ReCORD-FL in einem indirekten Vergleich ist die derzeit bestverfügbare Evidenz für die vergleichende Betrachtung von Tisagenlecleucel mit einer Therapie, die dem Versorgungsalltag entspricht. Aus diesem Grund ist es sachgerecht, die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator neben den Ergebnissen der Studie ELARA für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel zur Behandlung des r/r FL heranzuziehen.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>39</sup>, Molenberghs 2010<sup>40</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

<sup>39</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>40</sup> 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.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>41</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>42</sup>) 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.

---

<sup>41</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>42</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited (2018): Kymriah® 1,2 x 10<sup>6</sup> bis 6 x 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: April 2022 [Zugriff: 14.05.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 (Abs. 1) AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-452.
3. European Medicines Agency (EMA) (2022): Assessment Report Kymriah. EMEA/H/C/004090/II/0044. [Zugriff: 19.05.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
4. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, Ghesquieres H, Nicolas E, Thompson CA, et al. (2019): Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol*; 37(2):144-52.
5. Sortais C, Lok A, Tessoulin B, Gastinne T, Mahe B, Dubruille V, et al. (2020): Progression of disease within 2 years (POD24) is a clinically relevant endpoint to identify high-risk follicular lymphoma patients in real life. *Ann Hematol*; 99(7):1595-604.
6. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. (2019): Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*; 184(5):753-9.
7. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. (2020): Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*; 10(7):1-12.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): IQWiG Allgemeine Methoden Version 6.1. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
9. Bruna R, Benedetti F, Boccomini C, Patti C, Barbui AM, Pulsoni A, et al. (2019): Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-IIL trial. *Haematologica*; 104(11):2241-8.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) (2020): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Folikulaeres\\_Lymphom/L\\_L\\_Foll\\_Lymphom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Folikulaeres_Lymphom/L_L_Foll_Lymphom_Langversion_1.0.pdf).
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (D-779). [Zugriff: 15.05.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/781/#stellungnahmen>.
12. Chong EA, Ruella M, Schuster SJ, Lymphoma Program Investigators at the University of P (2021): Five-Year Outcomes for Refractory B-Cell Lymphomas with CAR T-Cell Therapy. *N Engl J Med*; 384(7):673-4.

13. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. (2018): Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*; 379(10):934-47.
14. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B, et al. (2008): The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann Oncol*; 19(3):570-6.
15. Patel K, Danilov AV, Pagel JM (2019): Duvelisib for CLL/SLL and follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood*; 134(19):1573-7.
16. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. (2014): Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*; 370(11):997-1007.
17. Andrade-Campos MM, Montes-Limón AE, Soro-Alcubierre G, Grasa JM, Lopez-Gómez L, Baringo T, et al. (2014): Long-term efficacy of 90Y ibritumomab tiuxetan therapy in follicular non-Hodgkin lymphoma and health-related quality of life. *Annals of Hematology*; 93(12):1985-92.
18. Martin P, Byrtek M, Dawson K, Ziemiecki R, Friedberg JW, Cerhan JR, et al. (2013): Patterns of delivery of chemoimmunotherapy to patients with follicular lymphoma in the United States: Results of the National LymphoCare Study. *Cancer*; 119(23):4129-36.
19. Gilead Sciences GmbH (2014): Idelalisib (Zydelig®) Modul 4 B Zur Behandlung des refraktären folliculären Lymphom. [Zugriff: 13.05.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-670/2014-09-22\\_Modul4B\\_Idelalisib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-670/2014-09-22_Modul4B_Idelalisib.pdf).
20. Secura Bio Limited (2022): Duvelisib (Copiktra®) Modul 4 B Als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit folliculärem Lymphom, das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist. [Zugriff: 14.05.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5465/2022\\_02\\_01\\_Modul4B\\_Duvelisib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5465/2022_02_01_Modul4B_Duvelisib.pdf).
21. Kim B-J, Park H-R, Roh HJ, Jeong D-S, Kim BS, Park K-W, et al. (2010): Chemotherapy-related polyneuropathy may deteriorate quality of life in patients with B-cell lymphoma. *Quality of Life Research*; 19(8):1097-103.
22. Jóna Á, Kenyeres A, Barna S, Illés Á, Simon Z (2021): Clinical and Biological Prognostic Factors in Follicular Lymphoma Patients During Treatment. *Research Square*:1-14.
23. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report Kymriah (tisagenlecleucel). 2022.
24. Novartis Pharmaceuticals (2018): Clinical Study Protocol: CCTL019E2202 - A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma.
25. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. (1999): Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*; 17(4):1244 - 53.
26. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. (2014): Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*; 32(27):3059-68.
27. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. (2007): Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*; 25(5):579-86.

28. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. (2014): Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of clinical oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*; 32(27):3048-58.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO\\_2021-11-04\\_iK-2021-12-09.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf).
30. European Medicines Agency (EMA) (2017): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf).
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/n17-02\\_allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-nhl-und-t-nhl\\_da-vorbericht\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/n17-02_allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-nhl-und-t-nhl_da-vorbericht_v1-0.pdf).
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab; Verfahrensnummer D-177. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18\\_AM-TL-XII\\_Pertuzumab-nAWG\\_2015-09-01-D-177\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf).
33. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. (2021): Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*; 28:325-32.
34. Salles G, Schuster SJ, De Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. (2017): Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab-and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica*; 102(4):e156 - 9.
35. Hodgson DC (2015): Long-term toxicity of chemotherapy and radiotherapy in lymphoma survivors: optimizing treatment for individual patients. *Clin Adv Hematol Oncol*; 13(2):103-12.
36. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF); (2020): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/054OL. [Zugriff: 13.05.2022]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL\\_Supportiv\\_Langversion\\_1.3.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf).
37. Alonso-Álvarez S, Manni M, Montoto S, Sarkozy C, Morschhauser F, Wondergem MJ, et al. (2021): Primary refractory follicular lymphoma: a poor outcome entity with high risk of transformation to aggressive B cell lymphoma. *European Journal of Cancer*; 157:132-9.
38. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A (1997): Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol*; 36(5):551-9.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab; Verfahrensnummer D-603. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7546/2021-05-20\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_D-603\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7546/2021-05-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-603_TrG.pdf).
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Encorafenib; Verfahrensnummer D-551. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4609/2020-12-17\\_AM-RL-XII\\_Encorafenib\\_D-551\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4609/2020-12-17_AM-RL-XII_Encorafenib_D-551_BAnz.pdf).
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Avelumab; Verfahrensnummer D-646. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4981/2021-08-19\\_AM-RL-XII\\_Avelumab\\_D-646\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4981/2021-08-19_AM-RL-XII_Avelumab_D-646_BAnz.pdf).
42. European Medicines Agency (EMA) (2016): Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf).
43. Ellert U, Kurth BM (2004): Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz; 47:1027 - 32.
44. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. (1992): Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. BMJ; 305(6846):160-4.
45. Ware JE, Jr., Sherbourne CD (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care; 30(6):473-83.
46. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD (1996): A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care; 34(3):220-33.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab; Verfahrensnummer D-299. [Zugriff: 13.05.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15\\_AM-RL-XII\\_Sarilumab\\_D-299\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_TrG.pdf).
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib; Verfahrensnummer D-283. [Zugriff: 13.05.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4601/2017-10-19\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib\\_D-283\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4601/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_TrG.pdf).
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom, Kombination mit Chemotherapie, Erstlinie); Verfahrensnummer D-674.

- [Zugriff: 18.05.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8001/2021-11-04\\_AM-RL-XII\\_Obinutuzumab\\_D-674\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8001/2021-11-04_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-674_TrG.pdf).
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib; Verfahrensnummer D-212. [Zugriff: 18.05.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3892/2016-07-21\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_D-212\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3892/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_TrG.pdf).
  51. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. (2014): Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*; 124(2):188-95.
  52. Keith L. Davis (2021): Clinical Study Report: CCTL019E2001 - A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma (ReCORD-FL).
  53. Hampson L, Chu J, Zia A, Zhang J, Hsu W-C, Parzynski C, et al. (2022): Combining the target trial and estimand frameworks to define the causal estimand: an application using real-world data to contextualize a single-arm trial. arXiv.
  54. Yeo Adeline, Anjos Carla (2022): Clinical Study Report: Indirect Comparison of Study E2202 versus ReCORD Chart Review for Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma – Update using Study E2202 Data cutoff of August 2021.
  55. PRECISIONheor (2021): Technical Report: A review of the prognostic/predictive factors for treatments of relapsed/refractory follicular lymphoma and clinical expert consultations.
  56. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Schouten H, Ehninger G, Maertens J, et al. (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. *Annals of Oncology*; 27(6):1088-94.
  57. Sanchez-Gonzalez B, Peñalver FJ, Medina A, Guillén H, Calleja M, Gironella M, et al. (2012): Clinical experience of bendamustine treatment for non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia in Spain. *Leuk Res*; 36(6):709-14.
  58. Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. (2018): Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer*; 124(8):1733-42.
  59. Efron B, Tibshirani RJ (1993): An Introduction to the Bootstrap. [Zugriff: 17.03.2022]. URL: [http://www.ru.ac.bd/stat/wp-content/uploads/sites/25/2019/03/501\\_02\\_Efron\\_Introduction-to-the-Bootstrap.pdf](http://www.ru.ac.bd/stat/wp-content/uploads/sites/25/2019/03/501_02_Efron_Introduction-to-the-Bootstrap.pdf).
  60. Austin PC (2016): Variance estimation when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) with survival analysis. *Stat Med*; 35(30):5642-55.
  61. Novartis Pharmaceuticals (2018): CCTL019E2202 - Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma (ELARA) (NCT03568461). Stand des Eintrags: 06.05.2022. [Zugriff: Mai 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03568461>
  62. Novartis Pharma AG (2018): CCTL019E2202 - A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma (EU-CTR) (2017-004385-94). [Zugriff: Mai 2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Tisagenlecleucel>

63. Novartis Pharmaceuticals (2018): CCTL019E2202 - A Phase II, Single Arm, Multicenter Open Label Trial to Determine the Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel (CTL019) in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma ELARA (WHO ICTRP) (NCT03568461). Stand des Eintrags: 21.12.2021. [Zugriff: Mai 2022]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568461>
64. Novartis (2021): Clinical Study Report: CCTL019E2202 - A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma.
65. Mörtl B, Berger K, Beier D (2022): Ergebnisse der Sekundärdatenanalyse zur Versorgung von Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen in Deutschland (InGef und der LMU).
66. Price MA, Ravelo A, Sae-Hau M, Torney P, Conzalez V, Weiss E, et al. (2019): Patient-reported disease burden in chronic lymphocytic leukemia, diffuse large B-cell lymphoma, and follicular lymphoma: Results from a national patient advocacy survey. *Journal of Clinical Oncology*; 37(15):e18198.
67. Novartis (2021): Clinical Study Protocol Amendment: CCTL019E2202 - A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of isagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma.
68. Qiufei Ma, Tomasz Lawniczek, Jie Zhang, David Kuzan, Lamis Eldjerou, Etienne Jousseume, et al. (2020): Clinical Study Protocol: CCTL019E2001 - A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma (ReCORD-FL).



**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>43</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>43</sup> 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**

Tabelle 4-108 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	06.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to April 05, 2022	
<b>Suchfilter</b>	Nicht zutreffend.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	507
2	exp Lymphoma, Follicular/	6533
3	lymphoma*.ti,ab.	192644
4	(follicular or nodular or small cleaved cell).ti,ab.	105624
5	("follicle lymphoma" or "nodular lymphoid hyperplasia" or "nodular lymphomatosis").ti,ab.	301
6	2 or (3 and 4) or 5	16106
7	and/1,6	11
8	remove duplicates from 7	11

Tabelle 4-109 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in Embase

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	06.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2022 April 05	
<b>Suchfilter</b>	Nicht zutreffend.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp tisagenlecleucel T/	1717
2	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	2032
3	or/1,2	2032
4	exp follicular lymphoma/	18401
5	lymphoma*.ti,ab.	282273

6	(follicular or nodular or small cleaved cell).ti,ab.	146049
7	("follicle lymphoma" or "nodular lymphoid hyperplasia" or "nodular lymphomatosis").ti,ab.	422
8	4 or (5 and 6) or 7	30593
9	and/3,8	188
10	remove duplicates from 9	166

Tabelle 4-110 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	06.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1991 to January 2022	
<b>Suchfilter</b>	Nicht zutreffend.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	41
2	exp Lymphoma, Follicular/	334
3	lymphoma*.ti,ab.	11159
4	(follicular or nodular or small cleaved cell).ti,ab.	6097
5	("follicle lymphoma" or "nodular lymphoid hyperplasia" or "nodular lymphomatosis").ti,ab.	1
6	2 or (3 and 4) or 5	1730
7	and/1,6	3
8	remove duplicates from 7	3

#### 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***Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel*

Die Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel Tisagenlecleucel in den Datenbanken

- Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily,
- Embase und
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

erfolgte gemeinsam mit der Suche nach RCT (vgl. Anhang 4-A1).

*Suche nach weiteren Untersuchungen für Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator*

Tabelle 4-111 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen für Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator – Dokumentation der Recherche in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	12.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to April 11, 2022	
<b>Suchfilter</b>	nicht zutreffend	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lymphoma, Follicular/	6539
2	lymphoma*.ti,ab.	192786
3	(follicular or nodular or small cleaved cell).ti,ab.	105695
4	("follicle lymphoma" or "nodular lymphoid hyperplasia" or "nodular lymphomatosis").ti,ab.	301
5	1 or (2 and 3) or 4	16119
6	(relaps* or recurren* or recurring or resistan* or drug-resistan* or pretreat* or refract* or double-refract* or chemorefract* or fail* or salvage or 3rdline or "third line" or "3rd line" or "third generation" or "R/R").ti,ab.	3299182
7	exp rituximab/ or (Rituximab* or Mabthera or Rituxan* or "IDEC C2B8" or IDECC2B8 or "GP 2013" or GP2013).mp. or 174722-31-7.rn.	28066
8	exp obinutuzumab/ or (Obinutuzumab* or afutuzumab* or "ga 101" or ga101 or gazyva or gazyvaro or "r 7159" or r7159 or "rg 7159" or rg7159 or "ro 5072759" or ro5072759).mp. or 949142-50-1.rn.	751
9	exp ibritumomab tiuxetan/ or (Ibritumomab* or zevalin* or yttrium-90-ibritumomab tiuxetan or "idec Y2B8" or idecY2B8 or "Idec 129" or idec129).mp.	669
10	exp idelalisib/ or (Idelalisib* or Zydelig or "cal 101" or cal101 or "gs 1101" or gs1101).mp.	790
11	exp Stem Cell Transplantation/	93763

12	((stem-cell* adj4 transplant*) or (stem* and cell* and transplant*) or (allogen* and transplant*) or (Autologous* and transplant*) or (hematopoiet* and transplant*) or (haematopoiet* and transplant*) or (hemopoiet* and transplant*) or (haemopoiet* and transplant*) or autotransplant* or autograft*).mp.	239621
13	(HSC and transplant*).mp. or (HSCT or HSCTs or SCT or HCT or ASCT or PBSCT or PBSC or allo-HSCT or alloHSCT or allo-SCT or alloSCT or auto-SCT or autoSCT).mp.	51903
14	exp "Standard of Care"/ or "standard of care".mp. or "standards of care".mp. or (investigator* adj3 choice*).mp. or (physician* adj3 choice*).mp. or (patient* adj3 individual*).mp.	148671
15	or/7-14	429971
16	and/5,6,15	1731
17	limit 16 to yr="1998-Current"	1668
18	remove duplicates from 17	1660

Tabelle 4-112 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen für Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator – Dokumentation der Recherche in Embase

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	12.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to 2022 April 11	
<b>Suchfilter</b>	nicht zutreffend	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp follicular lymphoma/	18419
2	lymphoma*.ti,ab.	282417
3	(follicular or nodular or small cleaved cell).ti,ab.	146119
4	("follicle lymphoma" or "nodular lymphoid hyperplasia" or "nodular lymphomatosis").ti,ab.	422
5	1 or (2 and 3) or 4	30619
6	(relaps* or recurren* or recurring or resistan* or drug-resistan* or pretreat* or refract* or double-refract* or chemorefract* or fail* or salvage or 3rdline or "third line" or "3rd line" or "third generation" or "R/R").ti,ab.	4477209
7	exp rituximab/ or (Rituximab* or Mabthera or Rituxan* or "IDEC C2B8" or IDECC2B8 or "GP 2013" or GP2013).mp. or 174722-31-7.rn.	100929
8	exp obinutuzumab/ or (Obinutuzumab* or afutuzumab* or "ga 101" or ga101 or gazyva or gazyvaro or "r 7159" or r7159 or "rg 7159" or rg7159 or "ro 5072759" or ro5072759).mp. or 949142-50-1.rn.	3574
9	exp ibritumomab tiuxetan/ or (Ibritumomab* or zevalin* or yttrium-90-ibritumomab tiuxetan or "idec Y2B8" or idecY2B8 or "Idec 129" or idec129).mp.	3301
10	exp idelalisib/ or (Idelalisib* or Zydelig or "cal 101" or cal101 or "gs 1101" or gs1101).mp.	3486
11	exp stem cell transplantation/	175041
12	((stem-cell* adj4 transplant*) or (stem* and cell* and transplant*) or (allogen* and transplant*) or (Autologous* and transplant*) or (hematopoiet* and transplant*) or (haematopoiet* and transplant*) or (hemopoiet* and	354810

	transplant*) or (haemopoiet* and transplant*) or autotransplant* or autograft*).mp.	
13	(HSC and transplant*).mp. or (HSCT or HSCTs or SCT or HCT or ASCT or PBSCT or PBSC or allo-HSCT or alloHSCT or allo-SCT or alloSCT or auto-SCT or autoSCT).mp.	116291
14	exp health care quality/ or "standard of care".mp. or "standards of care".mp. or (investigator* adj3 choice*).mp. or (physician* adj3 choice*).mp. or (patient* adj3 individual*).mp.	3862476
15	or/7-14	4250184
16	and/5,6,15	6942
17	limit 16 to yr="1998-Current"	6870

Tabelle 4-113 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen für Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator – Dokumentation der Recherche– Dokumentation der Recherche in *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	12.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1991 to March 2022	
<b>Suchfilter</b>	nicht zutreffend	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Lymphoma, Follicular/	340
2	lymphoma*.ti,ab.	11058
3	(follicular or nodular or small cleaved cell).ti,ab.	6027
4	("follicle lymphoma" or "nodular lymphoid hyperplasia" or "nodular lymphomatosis").ti,ab.	1
5	1 or (2 and 3) or 4	1703
6	(relaps* or recurren* or recurring or resistan* or drug-resistan* or pretreat* or refract* or double-refract* or chemorefract* or fail* or salvage or 3rdline or "third line" or "3rd line" or "third generation" or "R/R").ti,ab.	301801
7	exp rituximab/ or (Rituximab* or Mabthera or Rituxan* or "IDEC C2B8" or IDECC2B8 or "GP 2013" or GP2013).mp.	5797
8	exp obinutuzumab/ or (Obinutuzumab* or afutuzumab* or "ga 101" or ga101 or gazyva or gazyvaro or "r 7159" or r7159 or "rg 7159" or rg7159 or "ro 5072759" or ro5072759).mp.	470
9	exp ibritumomab tiuxetan/ or (Ibritumomab* or zevalin* or yttrium-90-ibritumomab tiuxetan or "idec Y2B8" or idecY2B8 or "Idec 129" or idec129).mp.	153
10	exp idelalisib/ or (Idelalisib* or Zydelig or "cal 101" or cal101 or "gs 1101" or gs1101).mp.	200
11	exp stem cell transplantation/	2213
12	((stem-cell* adj4 transplant*) or (stem* and cell* and transplant*) or (allogen* and transplant*) or (Autologous* and transplant*) or (hematopoiet* and transplant*) or (haematopoiet* and transplant*) or (hemopoiet* and transplant*) or (haemopoiet* and transplant*) or autotransplant* or autograft*).mp.	16634

13	(HSC and transplant*).mp. or (HSCT or HSCTs or SCT or HCT or ASCT or PBSCT or PBSC or allo-HSCT or alloHSCT or allo-SCT or alloSCT or auto-SCT or autoSCT).mp.	7540
14	exp "Standard of Care"/ or "standard of care".mp. or "standards of care".mp. or (investigator* adj3 choice*).mp. or (physician* adj3 choice*).mp. or (patient* adj3 individual*).mp.	47305
15	or/7-14	70313
16	and/5,6,15	703
17	limit 16 to yr="1998-Current"	698
18	remove duplicates from 17	690

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-114 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in ClinicalTrials.gov

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/">https://www.clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.04.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Expert Search
<b>Suchstrategie</b>	Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740
<b>Treffer</b>	80

Tabelle 4-115 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in EU-CTR

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.04.2022



<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740
<b>Treffer</b>	13

Tabelle 4-116 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Dokumentation der Recherche in ICTRP

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.04.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740
<b>Treffer</b>	78

**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*****Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel***

Die Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel Tisagenlecleucel in den Studienregistern

- clinicaltrials.gov,
- EU-CTR *und*
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

erfolgte gemeinsam mit der Suche nach RCT (vgl. Anhang 4-B1).

**Suche nach weiteren Untersuchungen für Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator**

Tabelle 4-117 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen für Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator – Dokumentation der Recherche in ClinicalTrials.gov

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/">https://www.clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.04.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Expert Search
<b>Suchstrategie</b>	(nodular lymphoid hyperplasia OR nodular lymphomatosis OR follicle lymphoma OR Follicular Lymphoma OR follicular AND lymphoma OR nodular AND lymphoma OR small cleaved AND lymphoma OR AREA[ConditionSearch] follicle lymphoma OR AREA[ConditionSearch] Follicular Lymphoma OR AREA[ConditionSearch] grade 1 follicular lymphoma OR AREA[ConditionSearch] grade 2 follicular lymphoma OR AREA[ConditionSearch] Small Cleaved Cell Lymphoma, Follicular) AND (relapsed OR relapse OR recurrent OR recurrence OR recurring OR resistant OR resistance OR drug-resistant OR drug-resistance OR refractory OR double-refractory OR pretreated OR chemorefractory OR failed OR failure OR salvage OR 3rdline OR third line OR 3rd line OR third generation OR R/R)
<b>Treffer</b>	1334

Tabelle 4-118 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen für Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator – Dokumentation der Recherche in EU-CTR

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.04.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	((+Follicular +Lymphoma) OR (+follicle +lymphoma) OR (+nodular +lymphoid) OR (+nodular +lymphomatosis) OR (+follicular +lymphomas) OR (+nodular +lymphoma) OR (+cleaved +lymphoma)) AND (relapsed OR relapse OR recurrent OR recurrence OR recurring OR resistant OR resistance OR refractory OR pretreated OR chemorefractory OR failed OR failure OR salvage OR 3rdline OR drug-resistant OR drug-resistance OR double-refractory OR "third line" OR "3rd line" OR "third generation" OR "R/R")
<b>Treffer</b>	389

Tabelle 4-119 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen für Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator – Dokumentation der Recherche in ICTRP

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.04.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	((Follic* AND Lymphoma*) OR (Nodular AND lympho*) OR (small AND cleaved)) AND (relapse* OR recurren* OR recurring* OR resistan* OR drug-resistant OR drug-resistance OR refractor* OR double-refractor* OR pretreated OR chemorefractory OR failed OR failure OR salvage OR 3rdline OR (third AND line) OR (3rd AND line) OR 3rd-line OR (third AND generation))
<b>Treffer</b>	585

### 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

Tabelle 4-120 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT (inkl. Suche nach weiteren Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zitat	Titel	Ausschlussgrund
1	Editorial Staff (2022): Tisagenlecleucel Is Safe and Effective in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. <i>Cancer Discovery</i> ; 12(3):OF4-OF.	A7
2	Lemoine J, Vic S, Houot R (2022): Disease-specific outcomes after chimeric antigen receptor T-cell therapy. <i>Eur J Cancer</i> ; 160:235-42.	A7
3	Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. (2017): Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. <i>New England Journal of Medicine</i> ; 377(26):2545-54.	A5
A1 – Population nicht wie definiert A2 – Prüfintervention nicht wie definiert A3 – Komparator nicht wie definiert A4 – Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet A5 – Keine klinische Studie, retrospektive Analyse oder Beobachtungsstudie A6 – Studiendauer < 6 Monate A7 – Keine Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienberichte verfügbar A8 – Andere Sprache als Deutsch oder Englisch		

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen*****Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel***

Die Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel Tisagenlecleucel in den Datenbanken

- Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily,
- Embase *und*
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

erfolgte gemeinsam mit der Suche nach RCT (vgl. Anhang 4-C1).

***Suche nach weiteren Untersuchungen für Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator***

Tabelle 4-121 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach weiteren Untersuchungen für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator

Zitat	Titel	Ausschlussgrund
1	Mozas P, Nadeu F, Rivas-Delgado A, Rivero A, Garrote M, Balague O, et al. (2020): Patterns of change in treatment, response, and outcome in patients with follicular lymphoma over the last four decades: a single-center experience. <i>Blood Cancer Journal</i> ; 10(3)	A1
2	Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. (2020): Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. <i>Blood Cancer Journal</i> ; 10(7):74.	A9
3	Albarmawi H, Nagarajan M, Onukwugha E, Gandhi AB, Keating KN, Appukkuttan S, et al. (2020): Follicular lymphoma treatment patterns between 2000 and 2014: a SEER-Medicare analysis of elderly patients. <i>Future Oncology</i> ; 16(8):353-65.	A4
4	Kim HK, Kang W, Sinn DH, Lee JH, Kim WS, Kim SJ (2020): Real world data on follicular lymphoma patients treated by rituximab-containing immunochemotherapy and rituximab maintenance. <i>Korean Journal of Internal Medicine</i> ; 35(1):194-204.	A1
5	Caglayan C, Terawaki H, Ayer T, Goldstein JS, Rai A, Chen Q, et al. (2019): Assessing the Effectiveness of Treatment Sequences for Older Patients With High-risk Follicular Lymphoma With a Multistate Model. <i>Clinical lymphoma, myeloma &amp; leukemia</i> ; 19(5):300-9.e5.	A9
6	Duhrsen U, Broszeit-Luft S, Dieing A, Luck A, Porowski P, Reiser M, et al. (2018): Rituximab maintenance therapy of follicular lymphoma in clinical practice. <i>Cancer Medicine</i> ; 1	A1
7	Zhang HQ, Lin X, Shen XL (2017): Rituximab therapy and increased risk of side effects in patients with relapsed lymphomas: A meta-analysis. <i>International Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> ; 10(2):2684-94.	A1

8	Hoffmann-La Roche (2015): ML22283 - Non-Interventional Study to Examine Rituximab Treatment in Follicular Lymphoma Participants (NCT02536664). Stand des Eintrags: November 2015. [Zugriff: 13.05.2022]. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02536664">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02536664</a>	A1
9	Sancho JM, Garcia O, Mercadal S, Pomares H, Fernandez-Alvarez R, Gonzalez-Barca E, et al. (2015): The long term follow-up of early stage follicular lymphoma treated with radiotherapy, chemotherapy or combined modality treatment. <i>Leukemia Research</i> ; 39(8):853-8.	A1
10	Zhang T, Cao L, Xie J, Shi N, Luo Z, Yue D, et al. (2015): Efficiency of CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells for treatment of B cell malignancies in phase I clinical trials: A meta-analysis. <i>Oncotarget</i> ; 6(32):33961-71.	A1
11	Mondello P, Steiner N, Wasle I, Pitini V, Mian M (2014): Radiotherapy for stage I/II follicular lymphoma (FL): is it time for a re-appraisal? <i>Anticancer Research</i> ; 34(11):6701-4.	A1
12	Schmidt C, Fetscher S, Gorg C, Kornek P, Nusch A, Kegel T, et al. (2011): Treatment of indolent lymphoma in Germany - results of a representative population-based survey. <i>Clinical lymphoma, myeloma &amp; leukemia</i> ; 11(2):204-11.	A1
13	Mundipharma Research Ltd. (2011): BDM3502 - A randomised, open label, multi-centre, Phase III study to investigate the efficacy of bendamustine compared to treatment of physician's choice in the treatment of subjects with indolent Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) refractory to rituximab. (2010-022102-41). [Zugriff: 13.05.2022]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022102-41/IT">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022102-41/IT</a>	A1
14	Sacchi S, Pozzi S, Marcheselli L, Bari A, Luminari S, Angrilli F, et al. (2007): Introduction of rituximab in front-line and salvage therapies has improved outcome of advanced-stage follicular lymphoma patients. <i>Cancer</i> ; 109(10):2077-82.	A1
15	Ganti AK, Weisenburger DD, Smith LM, Hans CP, Bociek RG, Bierman PJ, et al. (2006): Patients with grade 3 follicular lymphoma have prolonged relapse-free survival following anthracycline-based chemotherapy: The Nebraska Lymphoma Study Group Experience. <i>Annals of Oncology</i> ; 17(6):920-7.	A1
16	Ha CS, Kong JS, McLaughlin P, Tucker SL, Fayad LE, Hess MA, et al. (2003): Stage III follicular lymphoma: Long-term follow-up and patterns of failure. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> ; 57(3):748-54.	A1
17	Rigacci L, Federico M, Martelli M, Zinzani PL, Cavanna L, Bellesi G, et al. (2003): The role of anthracyclines in combination chemotherapy for the treatment of follicular lymphoma: Retrospective study of the Intergruppo Italiano Linfomi on 761 cases. <i>Leukemia and Lymphoma</i> ; 44(11):1911-7.	A1
18	Rodriguez J, McLaughlin P, Fayad L, Santiago M, Hess M, Rodriguez MA, et al. (2000): Follicular large cell lymphoma: Long-term follow-up of 62 patients treated between 1973-1981. <i>Annals of Oncology</i> ; 11(12):1551-6.	A1
19	Casulo C, Larson MC, Lunde JJ, Habermann TM, Lossos IS, Wang Y, et al. (2022): Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CRewe): a multicentre cohort study. <i>The Lancet Haematology</i> ; 9(4):e289-e300.	A9
20	Fuji S, Tada Y, Nozaki K, Saito H, Ozawa T, Kida T, et al. (2020): A multi-center retrospective analysis of patients with relapsed/refractory follicular lymphoma after third-line chemotherapy. <i>Annals of Hematology</i> ; 99(9):2133-9.	A9
A1 – Population nicht wie definiert A2 – Prüfintervention nicht wie definiert		

- A3 – Komparator nicht wie definiert
- A4 – Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
- A5 – Keine klinische Studie, retrospektive Analyse oder Beobachtungsstudie
- A6 – Studiendauer < 6 Monate
- A7 – Keine Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienberichte verfügbar
- A8 – Andere Sprache als Deutsch oder Englisch
- A9 – Keine oder unzureichende Informationen zu Patientencharakteristika und keine patientenindividuellen Daten verfügbar

*Ergänzende Informationen zu Volltexten, die anhand des Ausschlusskriteriums A9 ausgeschlossen wurden*

Volltext 2: Batlevi et al. 2020

Bei der Studie von Batlevi et al. aus dem Jahr 2020 handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von 1.088 Patienten mit FL Grad 1 bis 3A, die im Zeitraum von 1998 bis 2009 im Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York (USA) behandelt wurden. Hauptziel der Studie war die Beobachtung einer möglichen Veränderung des FLIPI-Scores über mehrere Therapielinien.

In der Publikation zur Studie sind ausschließlich die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Diagnose berichtet, insbesondere finden sich auch keine separaten Angaben zu den Charakteristika der Patienten in der dritten oder einer späteren Linie, d. h. im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel. Damit ist eine Überprüfung der Ähnlichkeit der relevanten Patientenpopulation zwischen der Studie von Batlevi et al. und ELARA nicht möglich.

Im Vergleich der Patientencharakteristika von ELARA und der für Batlevi et al. zur Verfügung stehenden Informationen zum Zeitpunkt der Diagnose, zeigen sich zudem teils deutliche Unterschiede. So wurden bei Batlevi et al. mehr weibliche Patientinnen eingeschlossen (Batlevi: 51 % vs. ELARA: 33,7 %) und die eingeschlossenen Patienten waren tendenziell in einem früheren Krankheitsstadium (z. B. Anteil Stadium IV: 39 % vs. 59,2 %). Zur Vortherapie der Patienten liegen bei Batlevi et al. nur unzureichende Informationen vor, so dass ein Vergleich hierzu grundsätzlich nicht möglich ist.

Im Endergebnis ist die Studie von Batlevi et al. für den indirekten Vergleich auszuschließen, da in der Publikation nicht ausreichend Informationen zur Verfügung stehen, um die Ähnlichkeit der Studien verlässlich zu prüfen. Zudem bestehen innerhalb der zur Verfügung stehenden Patientencharakteristika deutliche Unterschiede zwischen den Studien, die gegen eine Vergleichbarkeit sprechen.

Volltext 5: Caglayan et al. 2019

Bei der Studie von Caglayan et al. aus dem Jahr 2019 handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von 5.234 Patienten, die von 2000 bis 2009 im SEER-Register (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) des National Cancer Instituts (USA) beobachtet wurden.

Hauptziel der Studie war die Betrachtung des Therapieerfolgs unterschiedlicher Therapiesequenzen bei neudiagnostizierten, älteren Patienten (> 60 Jahre) mit FL.

In der Publikation der Studie sind ausschließlich die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Diagnose berichtet, insbesondere finden sich auch keine separaten Angaben zu den Charakteristika der Patienten in der dritten oder einer späteren Linie, d. h. im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel. Damit ist eine Überprüfung der Ähnlichkeit der relevanten Patientenpopulation zwischen der Studie von Caglayan et al. und ELARA nicht möglich. Zudem werden – innerhalb des Anwendungsgebiets von Tisagenlecleucel – ausschließlich die Ergebnisse für die 3. Linie präsentiert; Patienten in dieser Therapielinie sind jedoch deutlich weniger stark vorbehandelt als Patienten in ELARA – zu *Baseline* waren in ELARA bereits 75,5 % der Patienten mit mindestens 3 Therapien vorbehandelt, also in der 4. oder einer späteren Therapielinie.

Im Vergleich der Patientencharakteristika von ELARA und der für Caglayan et al. zur Verfügung stehenden Informationen zum Zeitpunkt des Beginns der ersten Therapielinie, zeigen sich zudem teils deutliche Unterschiede. So wurden bei Caglayan et al. mehr weibliche Patientinnen eingeschlossen (Caglayan: 57,2 % vs. ELARA: 33,7 %) und die eingeschlossenen Patienten waren tendenziell in einem früheren Krankheitsstadium (z. B. Anteil Stadium I/II: 47,8 % vs. 19,4 %) sowie – im Einklang mit dem Studienziel – deutlich älter (76,0 Jahre vs. 56,5 Jahre).

Im Endergebnis ist die Studie von Caglayan et al. für den indirekten Vergleich auszuschließen, da die zur Verfügung stehenden Informationen nicht ausreichen, um die Ähnlichkeit zu prüfen und die vorliegenden Informationen bereits gegen eine Vergleichbarkeit der Studien sprechen.

#### Volltext 19: Casulo et al. 2022

Bei der Studie von Casulo et al. aus dem Jahr 2022 handelt es sich um eine multizentrische Kohortenstudie mit 441 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom in der dritten oder einer späteren Therapielinie aus 8 akademischen Zentren in den USA. Hauptziel der Studie ist die Charakterisierung von FL-Patienten mit mehrfachen Rezidiven sowie die Bestimmung von typischen Behandlungsschemen in dieser Patientengruppe.

Im Hinblick auf nutzenbewertungsrelevante Endpunkte (OS, PFS, TTNT) werden in der Publikation von Casulo et al. ausschließlich die Ergebnisse der Patienten für die 3. Therapielinie berichtet. Das hat zur Folge, dass die Studienergebnisse von Casulo et al. nicht mit denen aus ELARA vergleichbar sind, da in ELARA nur 24,5 % der Patienten in der gleichen Linie behandelt worden waren. Der weit überwiegende Anteil der Patienten in ELARA hatte zuvor bereits 3 oder mehr Vortherapien erhalten und war damit deutlich stärker vorbehandelt als die Patienten, für die bei Casulo et al. Ergebnisse vorliegen.

Im Endergebnis ist die Studie von Casulo et al. für den indirekten Vergleich auszuschließen, da zwischen den beiden Studien große Unterschiede im Hinblick auf die Anzahl der Vortherapien der Patienten bestehen, wodurch die relevanten Patientenpopulationen als nicht vergleichbar anzusehen sind.



Volltext 20: Fuji et al. 2020

Bei der Studie von Fuji et al. aus dem Jahr 2020 handelt es sich um eine multizentrische, retrospektive Kohortenstudie mit 41 Patienten, die zwischen Januar 2007 und Juni 2017 mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom in der dritten Therapielinie aus 8 Behandlungszentren in Japan. Hauptziel der Studie ist die Bestimmung des Behandlungserfolgs von FL-Patienten mit mehrfachen Rezidiven.

In der Publikation der Studie werden insgesamt nur sehr wenige Angaben zu den Charakteristika der eingeschlossenen Patienten gemacht. So stehen für den Beginn der 3. Therapielinie ausschließlich Angaben zum Alter der Patienten zur Verfügung. Damit ist eine Überprüfung der Ähnlichkeit der relevanten Patientenpopulation zwischen der Studie von Fuji et al. und ELARA nicht möglich.

Zudem zeigen sich auch im Hinblick auf die wenigen zur Verfügung stehenden Informationen teils deutliche Unterschiede zwischen Fuji et al. und ELARA. So wurden bei Fuji et al. mehr weibliche Patientinnen eingeschlossen (Fuji: 51,2 % vs. ELARA: 33,7 %) und die eingeschlossenen Patienten hatten tendenziell einen niedrigeren FLIPI-Score (z. B. hohes Risiko nach FLIPI: 46,3 % vs. 60,4 %). Zur Vortherapie der Patienten liegen bei Fuji et al. nur unzureichende Informationen vor, so dass ein Vergleich hierzu grundsätzlich nicht möglich ist.

Im Endergebnis ist die Studie von Fuji et al. für den indirekten Vergleich auszuschließen, da in der Publikation nicht ausreichend Informationen zur Verfügung stehen, um die Ähnlichkeit der Studien verlässlich zu prüfen. Zudem bestehen innerhalb der zur Verfügung stehenden Patientencharakteristika deutliche Unterschiede zwischen den Studien, die gegen eine Vergleichbarkeit sprechen.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbank-suche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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

Tabelle 4-122 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>			
01	NCT05310591	Combination of an Anti-PD1 Antibody With Tisagenlecleucel Reinfusion in Children, Adolescents and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia After Loss of Persistence; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05310591">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05310591</a>	A7
02	NCT05199961	Quality of Life of Adults With Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With Tisagenlecleucel; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05199961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05199961</a>	A7
03	NCT05075603	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumor Activity of NT-17 (Efinetakin Alfa) Post-Tisagenlecleucel (Kymriah®) in Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma Subjects; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05075603">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05075603</a>	A7
04	NCT05054257	CART19 Cells Effects in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05054257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05054257</a>	A7
05	NCT05037669	Programmed Allogeneic CRISPR-edited T Cells Engineered to Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (PACE CART19) in Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05037669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05037669</a>	A7
06	NCT04778579	Study of the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19 + Acute Lymphoid Leukemia Resistant or Refractory to Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04778579">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04778579</a>	A7
07	NCT04855253	Study of E7777 Prior to Kymriah for R/R DLBCL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04855253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04855253</a>	A7
08	NCT04456023	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (DLBCL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04456023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04456023</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
09	NCT04419909	Retreatment With CTL019/CTL119; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419909">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419909</a>	A7
10	NCT04276870	Phase 2 Trial of CD19 Redirected Autologous T Cells; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04276870">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04276870</a>	A7
11	NCT04234061	Clinical Trial to Assess The Efficacy and Safety of the Combination of Tisagenlecleucel And Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234061</a>	A7
12	NCT04225676	Study of Efficacy and Safety of Reinfusion of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225676">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225676</a>	A7
13	NCT04161118	TisaGenlecleucel in Elderly Patients With First-Relapsed or Primary Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161118</a>	A1
14	NCT04156659	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Pediatric and Young Adult Subjects With Relapsed or Refractory B-cell ALL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156659">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156659</a>	A7
15	NCT04134117	Tisagenlecleucel In Primary CNS Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134117">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134117</a>	A7
16	NCT04094311	Study of Out of Specification for Tisagenlecleucel; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094311</a>	A7
17	NCT03876769	Study of Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in HR B-ALL EOC MRD Positive Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876769</a>	A7
18	NCT03876028	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876028">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876028</a>	A1
19	NCT03896854	CART-19 T Cell in CD19 Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896854">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896854</a>	A7
20	NCT03685786	CART19 Cells Treatment of MRD of B Cell Malignancies and Then Auto-HSCT; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685786</a>	A7
21	NCT03630159	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Pembrolizumab in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630159">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630159</a>	A1
22	NCT03628053	Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628053</a>	A7
23	NCT03610724	Phase II Open Label Trial to Determine Safety & Efficacy of Tisagenlecleucel in Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610724</a>	A1
24	NCT03601442	CTL019 Out of Specification MAP for ALL or DLBCL Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601442</a>	A1
25	NCT03570892	Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892</a>	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
26	NCT03544021	CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544021</a>	A7
27	NCT03391739	CART-19 Cells For R/R B-ALL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391739">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391739</a>	A7
28	NCT03391726	CART-19 Cells for R/R B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391726">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391726</a>	A7
29	NCT03614858	CD19/CD22-targeted Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cell (CART) in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614858">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614858</a>	A7
30	NCT03497819	Autologous CARTmeso/19 Against Pancreatic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497819</a>	A7
31	NCT03455972	Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455972">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455972</a>	A7
32	NCT03123939	Phase III B in Acute Lymphoblastic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123939</a>	A1
33	NCT03101709	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in Relapse and Refractory Patients With CD19+ B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101709">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101709</a>	A7
34	NCT03144583	Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144583</a>	A2
35	NCT03027739	CART-19 Cells For MRD Positive CD19+ ALL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027739">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027739</a>	A7
36	NCT04890236	Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04890236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04890236</a>	A7
37	NCT02935543	CART19 in Adult Patients With Minimal Residual Disease During Upfront Treatment for ALL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935543">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935543</a>	A1
38	NCT02924753	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL).; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924753">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924753</a>	A7
39	NCT03118180	CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118180</a>	A1
40	NCT02906371	Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906371">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906371</a>	A1
41	NCT02810223	Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810223">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810223</a>	A7
42	NCT02799550	Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799550">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799550</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
43	NCT02794246	CART-19 Post-ASCT for Multiple Myeloma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794246">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794246</a>	A1
44	NCT02640209	Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19) In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209</a>	A1
45	NCT02624258	Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624258</a>	A1
46	NCT02476734	FDG-PET/CT Imaging as Early Predictor of DP; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476734">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476734</a>	A7
47	NCT02445248	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445248</a>	A1
48	NCT02435849	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435849">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435849</a>	A1
49	NCT02228096	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228096</a>	A1
50	NCT02167360	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167360">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167360</a>	A7
51	NCT02135406	CART-19 for Multiple Myeloma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135406</a>	A1
52	NCT02030847	Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847</a>	A1
53	NCT02030834	Phase IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRz and 4-Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834</a>	A5
54	NCT01864889	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889</a>	A4
55	NCT01747486	Dose Optimization Trial of CD19 Redirected Autologous T Cells; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747486">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747486</a>	A1
56	NCT01626495	Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626495">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626495</a>	A1
57	NCT02081937	CART-19 Immunotherapy in Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081937</a>	A7
58	NCT01551043	Allo CART-19 Protocol; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551043">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551043</a>	A7
59	NCT04726787	Radiotherapy priming for CAR-T; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04726787">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04726787</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
60	NCT01029366	CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366</a>	A1
61	NCT02465983	Pilot Study of Autologous T-cells in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465983">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465983</a>	A7
62	NCT02277522	CD19 Redirected Autologous T Cells for Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277522</a>	A1
63	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626</a>	A7
64	NCT03767725	Anti-BCMA or/and Anti-CD19 CART Cells Treatment of Relapsed Multiple Myeloma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767725</a>	A7
65	NCT02650999	Pembrolizumab in Patients Failing to Respond to or Relapsing After CAR T Cell Therapy for Relapsed or Refractory Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999</a>	A2
66	NCT02445222	CAR-T Long Term Follow Up (LTFU) Study; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445222</a>	A7
67	NCT04697940	Decitabine-primed Tandem CD19/CD20 CAR T Cells Treatment in r/r B-NHL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697940</a>	A7
68	NCT02529813	CD19-Specific T-cells in Treating Patients With Advanced Lymphoid Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529813">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529813</a>	A7
69	NCT04553393	Decitabine-primed Tandem CD19/CD20 CAR T Cells Plus Epigenetic Agents in Aggressive r/r B-NHL With Huge Tumor Burden; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553393</a>	A7
70	NCT04215016	Safety of Autologous Humanized Anti-CD19 and Anti-CD20 Dual Specific CAR-T Cells in Adult Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215016">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215016</a>	A7
71	NCT03631576	CD123/CLL1 CAR-T Cells for R/R AML (STPHI_0001); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631576</a>	A7
72	NCT04237428	CD19-CART in the Treatment of R/R CD19 Positive Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04237428">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04237428</a>	A7
73	NCT02813837	Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART) Therapy in Refractory/Relapsed B Cell Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813837</a>	A7
74	NCT02374333	Pilot Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Humanized Anti-CD19 in Patients With Relapsed or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma Previously Treated With Cell Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374333</a>	A1
75	NCT04007029	Modified Immune Cells (CD19/CD20 CAR-T Cells) in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007029</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
76	NCT04290000	Collection of Biological Samples From Patients Treated With CAR-T Cells for Hematological Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04290000">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04290000</a>	A7
77	NCT04914091	Quality Of Life and Drug Use in Patients With CAR-T Cells; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04914091">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04914091</a>	A7
78	NCT05164042	Allogeneic CD19 CAR-T Cells for the Treatment of Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05164042">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05164042</a>	A7
79	NCT03960840	CD19-specific CAR-T Cells in CLL/SLL and DLBCL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960840</a>	A1
<b>EU-CTR</b>			
01	2013-003205-25	A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003205-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003205-25</a>	A1
02	2016-001991-31	Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31</a>	A1
03	2015-003736-13	A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003736-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003736-13</a>	A1
04	2014-003060-20	A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003060-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003060-20</a>	A1
05	2014-001673-14	Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001673-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001673-14</a>	A7
06	2017-005019-15	A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in pediatric patients with relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) (BIANCA); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15</a>	A1
07	2017-002849-30	A Phase I/IIA Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRzeta and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002849-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002849-30</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
08	2016-002966-29	Tisagenlecleucel versus standard of care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A randomized, open label, phase III trial (BELINDA); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002966-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002966-29</a>	A1
09	2017-002116-14	A phase II trial of tisagenlecleucel in first-line high-risk (HR) pediatric and young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) who are minimal residual disease (MRD) positive at the end of consolidation (EOC) therapy; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14</a>	A7
10	2019-002930-35	Phase II trial of TisaGenlecleucel in Elderly Patients with First-Relapsed or Primary Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002930-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002930-35</a>	A1
11	2021-001535-99	A phase II, open label, multi-center trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel re-infusion in Pediatric and Adolescent Young Adult (AYA) patients with acute lymphoblastic leukemia experiencing loss of B cell aplasia; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001535-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001535-99</a>	A7
12	2021-003035-28	"Combination of an Anti-PD1 antibody with Tisagenlecleucel Reinfusion in children, adolescents and young adults with Acute Lymphoblastic Leukemia after loss of persistence" CAPTiRALL; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003035-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003035-28</a>	A7
<b>ICTRP</b>			
01	NCT05199961	Quality of Life of Adults With Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With Tisagenlecleucel; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05199961">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05199961</a>	A7
02	EUCTR2021-003035-28-FR	"Combination of an Anti-PD1 antibody with CART cells Reinfusion in children, adolescents and young adults with Acute Lymphoblastic Leukemia after loss of persistence" CAPTiRALL; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003035-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003035-28</a>	A7
03	NCT05075603	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumor Activity of NT-17 (Efineptakin Alfa) Post-Tisagenlecleucel (Kymriah®) in Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma Subjects; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05075603">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05075603</a>	A7
04	NCT05037669	Programmed Allogeneic CRISPR-edited T Cells Engineered to Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (PACE CART19) in Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05037669">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05037669</a>	A7
05	NCT05054257	CART19 Cells Effects in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05054257">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05054257</a>	A7



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
06	NCT04890236	Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04890236">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04890236</a>	A7
07	NCT04855253	Study of E7777 Prior to Kymriah for R/R DLBCL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04855253">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04855253</a>	A7
08	NCT04778579	Study of the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19 + Acute Lymphoid Leukemia Resistant or Refractory to Therapy; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04778579">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04778579</a>	A7
09	EUCTR2019-002930-35-DE	CAR T cell treatment in Elderly Patients with First-Relapsed or Primary Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002930-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002930-35</a>	A1
10	NCT04456023	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (DLBCL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04456023">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04456023</a>	A7
11	NCT04419909	Retreatment With CTL019/CTL119; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04419909">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04419909</a>	A7
12	NCT04276870	Phase 2 Trial of CD19 Redirected Autologous T Cells; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04276870">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04276870</a>	A7
13	NCT04237428	CD19-CART in the Treatment of R/R CD19 Positive Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04237428">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04237428</a>	A7
14	NCT04225676	Study of Efficacy and Safety of Reinfusion of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04225676">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04225676</a>	A7
15	NCT04234061	Clinical Trial to Assess The Efficacy and Safety of the Combination of Tisagenlecleucel And Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04234061">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04234061</a>	A7
16	NCT04215016	Safety of Autologous Humanized Anti-CD19 and Anti-CD20 Dual Specific CAR-T Cells in Adult Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04215016">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04215016</a>	A7
17	NCT04161118	TisaGenlecleucel in Elderly Patients With First-Relapsed or Primary Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04161118">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04161118</a>	A1
18	NCT04156659	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Pediatric and Young Adult Subjects With Relapsed or Refractory B-cell ALL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04156659">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04156659</a>	A7
19	NCT04134117	Tisagenlecleucel In Primary CNS Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04134117">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04134117</a>	A7
20	NCT04094311	Study of Out of Specification for Tisagenlecleucel; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04094311">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04094311</a>	A7
21	NCT03896854	CART-19 T Cell in CD19 Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03896854">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03896854</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
22	NCT03876028	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03876028">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03876028</a>	A1
23	EUCTR2017-005019-15-FR	A study to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma (NHL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15</a>	A1
24	NCT03685786	CART19 Cells Treatment of MRD of B Cell Malignancies and Then Auto-HSCT; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03685786">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03685786</a>	A7
25	ChiCTR1800018211	One-arm, single-center, open phase II clinical study of CART-19 cells in the treatment of relapsed/refractory B cell leukemia/lymphoma; <a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=30248">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=30248</a>	A7
26	ChiCTR1800018210	CART-19 recurrent or refractory source B cell acute lymphoblastic leukemia, single center of safety and effectiveness, single arm, open label, phase II clinical study; <a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=25610">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=25610</a>	A7
27	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03642626">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03642626</a>	A7
28	NCT03631576	CD123/CLL1 CAR-T Cells for R/R AML (STPHI_0001); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03631576">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03631576</a>	A7
29	EUCTR2017-005019-15-ES	A study to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma (NHL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15</a>	A1
30	EUCTR2017-002116-14-FR	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent/young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14</a>	A7
31	NCT03630159	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Pembrolizumab in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03630159">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03630159</a>	A1
32	NCT03614858	CD19/CD22-targeted Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cell (CART) in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03614858">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03614858</a>	A7
33	NCT03601442	CTL019 Out of Specification MAP for ALL or DLBCL Patients; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03601442">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03601442</a>	A1
34	EUCTR2017-002116-14-ES	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
35	NCT03610724	Phase II Open Label Trial to Determine Safety & Efficacy of Tisagenlecleucel in Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Patients; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03610724">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03610724</a>	A1
36	EUCTR2017-002116-14-BE	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14</a>	A7
37	NCT03628053	Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03628053">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03628053</a>	A7
38	NCT03570892	Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03570892">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03570892</a>	A1
39	NCT03544021	CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03544021">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03544021</a>	A7
40	NCT03455972	Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03455972">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03455972</a>	A7
41	NCT03391726	CART-19 Cells for R/R B-cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03391726">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03391726</a>	A7
42	NCT03391739	CART-19 Cells For R/R B-ALL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03391739">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03391739</a>	A7
43	ChiCTR-OPN-17013507	A single-center, single-arm, open-label, dose escalation study to evaluate the safety & preliminary anti-tumor activity of CD19 single-chain antibody chimeric antigen receptor T cells (CAR-T-19) for the treatment of patients with relapsed / refractory B-cell leukemia / lymphoma; <a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=22440">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=22440</a>	A1
44	NCT03497819	Autologous CARTmeso/19 Against Pancreatic Cancer; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03497819">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03497819</a>	A7
45	EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA	A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003736-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003736-13</a>	A1
46	NCT03144583	Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03144583">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03144583</a>	A2
47	NCT03123939	Phase III B in Acute Lymphoblastic Leukemia; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03123939">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03123939</a>	A1
48	NCT03118180	CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03118180">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03118180</a>	A1
49	NCT03101709	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in Relapse and Refractory Patients With CD19+ B-cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03101709">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03101709</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
50	NCT03027739	CART-19 Cells For MRD Positive CD19+ ALL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03027739">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03027739</a>	A7
51	EUCTR2016-002972-29-ES	Pilot study on the infusion of ARI-0001 cells in patients with CD19+ leukemia or lymphoma refractory to therapy; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002972-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002972-29</a>	A7
52	EUCTR2016-001991-31-AT	A clinical study to provide the opportunity to be treated with CTL019, an investigational gene therapy, for children and adolescent patients with a recurrent form of B-cell acute lymphoblastic leukaemia after the closure of the Novartis single-arm phase II pivotal registration trial (Study CCTL019B2202) and to collect additional safety information.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31</a>	A1
53	NCT02935543	CART19 in Adult Patients With Minimal Residual Disease During Upfront Treatment for ALL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935543">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935543</a>	A1
54	NCT02924753	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL).; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02924753">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02924753</a>	A7
55	NCT02906371	Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02906371">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02906371</a>	A1
56	ChiCTR-ORN-16008948	Therapeutic efficacy comparison of CART19 and chemotherapy in relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia; <a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=15130">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=15130</a>	A7
57	NCT02810223	Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02810223">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02810223</a>	A7
58	NCT02794246	CART-19 Post-ASCT for Multiple Myeloma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02794246">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02794246</a>	A1
59	NCT02799550	Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02799550">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02799550</a>	A1
60	NCT02640209	Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19)In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02640209">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02640209</a>	A1
61	NCT02624258	Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624258">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624258</a>	A1
62	NCT02529813	CD19-Specific T-cells in Treating Patients With Advanced Lymphoid Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02529813">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02529813</a>	A7
63	NCT02476734	FDG-PET/CT Imaging as Early Predictor of DP; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476734">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476734</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
64	NCT02445248	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02445248">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02445248</a>	A1
65	NCT02445222	CAR-T Long Term Follow Up (LTFU) Study; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02445222">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02445222</a>	A7
66	NCT02435849	Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL and High Risk B-cell ALL at First Relapse. Determine Feasibility and Safety of CTL019 Therapy in Pediatric Patients With High Risk B-cell ALL That Relapsed < 6 Months Post All-HSCT.; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02435849">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02435849</a>	A1
67	NCT02228096	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228096">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228096</a>	A1
68	NCT02167360	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02167360">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02167360</a>	A7
69	NCT02135406	CART-19 for Multiple Myeloma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02135406">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02135406</a>	A1
70	NCT02081937	CART-19 Immunotherapy in Mantle Cell Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT02081937">http://clinicaltrials.gov/show/NCT02081937</a>	A7
71	NCT02030834	Phase IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRz and 4-Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02030834">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02030834</a>	A5
72	NCT02030847	Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02030847">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02030847</a>	A1
73	NCT01864889	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01864889">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01864889</a>	A4
74	NCT01747486	Dose Optimization Trial of CD19 Redirected Autologous T Cells; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01747486">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01747486</a>	A1
75	NCT01626495	Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01626495">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01626495</a>	A1
76	NCT01551043	Allo CART-19 Protocol; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01551043">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01551043</a>	A7
77	NCT01029366	CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01029366">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01029366</a>	A1
<p>A1 – Population nicht wie definiert  A2 – Prüfintervention nicht wie definiert  A3 – Komparator nicht wie definiert  A4 – Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet  A5 – Keine klinische Studie, retrospektive Analyse oder Beobachtungsstudie</p>			

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
A6			– Studiendauer < 6 Monate
A7			– Keine Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienberichte verfügbar
A8			– Andere Sprache als Deutsch oder Englisch
A9			– Keine oder unzureichende Informationen zu Patientencharakteristika und keine patientenindividuellen Daten verfügbar

#### **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**

##### *Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel*

Die Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel Tisagenlecleucel in den Studienregistern

- [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/),
- EU-CTR *und*
- *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

erfolgte gemeinsam mit der Suche nach RCT (vgl. Anhang 4-D1).

**Suche nach weiteren Untersuchungen für Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator**

Tabelle 4-123 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach Vergleichsstudien für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>			
01	NCT04849351	Clinical Study of HMPL-689 for Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma and Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04849351">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04849351</a>	A7
02	NCT03178201	TGR1202 in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178201</a>	A3
03	NCT04680052	A Phase 3 Study to Assess Efficacy and Safety of Tafasitamab Plus Lenalidomide and Rituximab Compared to Placebo Plus Lenalidomide and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma.; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04680052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04680052</a>	A7
04	NCT04699461	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine Versus Idelalisib in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04699461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04699461</a>	A7
05	NCT04379167	A Phase 2 Clinical Study of YY-20394 in Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04379167">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04379167</a>	A7
06	NCT03890289	Idelalisib+Obinutuzumab in Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03890289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03890289</a>	A7
07	NCT04324879	A Study of TQ-B3525 in the Treatment of Relapsed / Refractory Follicular Lymphoma (FL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04324879">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04324879</a>	A7
08	NCT04587388	Towards Personalized Medicine for Refractory/Relapsed Follicular Lymphoma Patients: the Cantera/Lupiae Registry; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04587388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04587388</a>	A7
09	NCT03332017	A Study Comparing Obinutuzumab and BGB-3111 Versus Obinutuzumab Alone in Treating R/R Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332017">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332017</a>	A7
10	NCT03460977	PF-06821497 Treatment Of Relapsed/Refractory SCLC, Castration Resistant Prostate Cancer, and Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460977">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460977</a>	A7
11	NCT04989621	Orelabrutinib Plus Rituximab Followed by Maintenance With Orelabrutinib for Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma(RR FL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04989621">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04989621</a>	A7
12	NCT04587687	Brentuximab Vedotin and Bendamustine for the Treatment of Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04587687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04587687</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
13	NCT04224493	Study in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04224493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04224493</a>	A7
14	NCT03939026	Safety and Efficacy of ALLO-501 Anti-CD19 Allogeneic CAR T Cells in Adults With Relapsed/Refractory Large B Cell or Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939026">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939026</a>	A7
15	NCT02956382	Ibrutinib and Venetoclax in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956382">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956382</a>	A7
16	NCT02600897	A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab in Combination With Polatuzumab Vedotin and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600897</a>	A4
17	NCT05152459	Tazemetostat in Combination With Umbralisib and Ublituximab for the Treatment Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05152459">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05152459</a>	A7
18	NCT05228158	A Study of Tazemetostat on Safety in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma With Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) Gene Mutation in Japan; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05228158">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05228158</a>	A7
19	NCT03934567	A Multi-Center Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral Abexinostat as Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03934567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03934567</a>	A7
20	NCT04298879	IBI376 in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma/Marginal Zone Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04298879">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04298879</a>	A7
21	NCT02472756	A Study of Rituximab in Combination With Chemotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472756</a>	A4
22	NCT03039114	Study Evaluating Safety and Efficacy of INCB050465 Combined With Bendamustine and Obinutuzumab in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (CITADEL-102); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03039114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03039114</a>	A7
23	NCT02316613	Prospective Observational Study on the Management of Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (OLYMPE); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316613</a>	A4
24	NCT03663894	Clinical Characteristics and Outcomes of Relapsed Follicular Lymphoma After Autologous Stem Cell Transplantation at Rituximab Era; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03663894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03663894</a>	A7
25	NCT00169208	Fludarabine, Mitoxantrone and Rituximab in Relapsed or Primary Failing Advanced Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00169208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00169208</a>	A7
26	NCT01902862	An Efficacy and Tolerability Study of Bortezomib in Combination With Rituximab Standard Therapy in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902862</a>	A3



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
27	NCT01827605	A Phase III Multicenter, Randomized Study Comparing RIT Vs ASCT in Patients With Relapsed/Refractory (FL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827605">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827605</a>	A7
28	NCT03768505	Zandelisib (ME-401) in Subjects With Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma After Failure of Two or More Prior Therapies (TIDAL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768505</a>	A7
29	NCT02438501	Efficacy of Palliative Low-Dose Involved-Field Radiation Therapy for Recurrent Advanced Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438501</a>	A7
30	NCT04707079	A Safety and Efficacy Study of Duvelisib in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04707079">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04707079</a>	A7
31	NCT00636792	A Phase II Study of VELCADE (Bortezomib) in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636792</a>	A3
32	NCT04762160	SYMPHONY-2, A Trial to Examine Combination of Tazemetostat and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04762160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04762160</a>	A7
33	NCT03269669	Obinutuzumab With or Without Umbralisib, Lenalidomide, or Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Grade I-IIIa Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03269669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03269669</a>	A7
34	NCT04156828	Copanlisib and Combination Chemotherapy for the Treatment of Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Relapsed Grade 3b Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156828">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156828</a>	A7
35	NCT03600441	Study of Abexinostat in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03600441">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03600441</a>	A7
36	NCT03525665	Study on the Role of FDG-PET in Patients With FL at Time of Relapse/Progression; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525665</a>	A7
37	NCT04434937	Open-Label Study of Parsaclisib, in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (CITADEL-213); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04434937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04434937</a>	A7
38	NCT03135262	A Study of Obinutuzumab in Combination With Idasanutlin and Venetoclax in Participants With Relapsed or Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) or Rituximab in Combination With Idasanutlin and Venetoclax in Participants With R/R Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135262">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135262</a>	A3
39	NCT01644799	Lenalidomide and Idelalisib in Treating Patients With Recurrent Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644799</a>	A3
40	NCT04796922	To Evaluate Efficacy and Safety of Parsaclisib Plus Either Rituximab or Obinutuzumab in R/R Follicular Lymphoma (FL) and	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Marginal Zone Lymphoma (MZL) (CITADEL-302); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04796922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04796922</a>	
41	NCT04110301	MIL62 Plus Lenalidomide for Patients With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (FL and MZL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04110301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04110301</a>	A7
42	NCT02282358	Study of Mocetinostat in Selected Patients With Mutations of Acetyltransferase Genes in Relapsed and Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282358">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282358</a>	A3
43	NCT01121757	Epigenetic Modulation in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121757</a>	A3
44	NCT00015912	Interferon Alfa Plus Thalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00015912">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00015912</a>	A7
45	NCT04370405	A Study of YY-20394 in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370405</a>	A7
46	NCT01939899	Phase 2 Study of Oral IXAZOMIB in Adult Participants With Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939899">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939899</a>	A3
47	NCT03465891	Study of the PD-L1 Inhibitor Atezolizumab With or Without Low-dose, Local Radiation in Patients With Relapsed or Refractory Advanced Stage Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03465891">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03465891</a>	A3
48	NCT03126019	An Open-Label Study of INCB050465 in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (CITADEL-203); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126019</a>	A7
49	NCT00875056	Study of Vorinostat (MK-0683) With Follicular Lymphoma (FL), Other Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (B-NHL), or Mantle Cell Lymphoma (MCL) Participants (MK-0683-103); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00875056">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00875056</a>	A3
50	NCT02631577	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Obinutuzumab Plus Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631577">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631577</a>	A3
51	NCT02413489	An Efficacy and Safety Proof of Concept Study of Daratumumab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413489">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413489</a>	A3
52	NCT01849263	Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849263</a>	A3
53	NCT03401853	Rituximab, Pembrolizumab, and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma or Diffuse Large B Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401853">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401853</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
54	NCT04246086	A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab + Lenalidomide (+Len) or Glofitamab + Len With or Without Obinutuzumab; and Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SC Versus IV Mosunetuzumab + Len in Participants With R/R Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04246086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04246086</a>	A7
55	NCT00201877	Velcade (Bortezomib, PS-341) and Rituximab in Relapsed/Refractory Mantle Cell and Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00201877">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00201877</a>	A3
56	NCT00530140	Idiotypic Vaccination for Follicular Lymphoma Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530140</a>	A1
57	NCT01186458	Fludarabine, Velcade and Rituximab for Relapsed or Refractory Follicular Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01186458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01186458</a>	A3
58	NCT03720457	Human CD19 Targeted T Cells Injection(CD19 CAR-T) Therapy for Relapsed and Refractory CD19-positive Lymphoma.; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720457</a>	A7
59	NCT01693614	Safety and Efficacy of BKM120 in Relapsed and Refractory NHL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01693614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01693614</a>	A3
60	NCT02082977	A Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK2816126 in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma, Transformed Follicular Lymphoma, Other Non-Hodgkin's Lymphomas, Solid Tumors and Multiple Myeloma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082977">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082977</a>	A1
61	NCT02220842	A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220842">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220842</a>	A7
62	NCT01127841	Trial of Rituximab, Bendamustine (RB) for Patients With Follicular Lymphoma Refractory or Relapsed After Treatment With R-chemotherapy in First Line; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127841">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127841</a>	A7
63	NCT02187861	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax (GDC-0199) Plus Bendamustine + Rituximab (BR) in Comparison With BR or Venetoclax Plus Rituximab in Participants With Relapsed and Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (fNHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187861</a>	A4
64	NCT00366275	Immunochemotherapy, in Vivo Purging, PBSC Mobilization and Autotransplant in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00366275">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00366275</a>	A3
65	NCT03410004	Chidamide for Patients With Relapse or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410004</a>	A7
66	NCT01678417	131I-rituximab for Relapsed or Refractory Follicular or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678417</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
67	NCT01397591	Ofatumumab and Bortezomib in Subjects With Relapsed CD20+Diffuse Large B Cell, Follicular, or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397591">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397591</a>	A3
68	NCT00136591	A Phase 2 Study of Velcade, in Subjects With Relapsed or Refractory Follicular B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136591">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136591</a>	A3
69	NCT02624986	A Study of Idasanutlin in Combination With Obinutuzumab in Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) and in Combination With Rituximab in R/R Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Participants; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624986">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624986</a>	A3
70	NCT04712097	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mosunetuzumab in Combination With Lenalidomide in Comparison to Rituximab in Combination With Lenalidomide in Patients With Follicular Lymphoma After at Least One Line of Systemic Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712097">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712097</a>	A7
71	NCT00715208	Phase 2 Study of VELCADE (Bortezomib) in Patients With Relapsed Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715208</a>	A3
72	NCT02605694	Duvelisib With Rituximab vs R-CHOP in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (FRESCO); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605694</a>	A7
73	NCT00372905	Phase I/II Trial of VELCADE Plus Zevalin in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372905">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372905</a>	A3
74	NCT02611323	A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611323</a>	A7
75	NCT00521014	GM-CSF and Rituximab After Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521014</a>	A3
76	NCT02927964	TLR9 Agonist SD-101, Ibrutinib, and Radiation Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Grade 1-3A Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927964">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927964</a>	A7
77	NCT00479167	A Phase II Trial of Combined Weekly Bortezomib and Tositumomab I-131 in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00479167">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00479167</a>	A3
78	NCT04998669	Loncastuximab Tesirine in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04998669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04998669</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
79	NCT02729896	A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729896</a>	A3
80	NCT02008006	BENdamustine at Elevated Dose for Relapsed Follicular Lymphoma in Intensification Therapy and Transplantation (BENEFIT); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008006</a>	A7
81	NCT02520791	Anti-ICOS Monoclonal Antibody MEDI-570 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma Follicular Variant or Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520791</a>	A7
82	NCT03221348	A Phase I Study of Intravenous CHO-H01 in Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221348">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221348</a>	A7
83	NCT01582776	Study of OBINUTUZUMAB Combined to LENALIDOMIDE for the Treatment of Relapsed/Refractory Follicular and Aggressive B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582776">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582776</a>	A3
84	NCT03150329	Pembrolizumab and Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Follicular Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150329">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150329</a>	A7
85	NCT02038946	Study of Nivolumab in Subjects With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) (CheckMate 140); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038946">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038946</a>	A3
86	NCT03520920	BTK Inhibitor BGB-3111 in Chinese Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (Non-GCB) and Indolent Lymphoma (FL and MZL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520920</a>	A3
87	NCT01996865	Lenalidomide Plus Rituximab Followed by Lenalidomide Versus Rituximab Maintenance for Relapsed/Refractory Follicular, Marginal Zone or Mantle Cell Lymphoma.; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996865">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996865</a>	A7
88	NCT01133158	R-BMD in Refractory or Relapsed Lymphoma, GELTAMO Clinical Trial; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133158">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133158</a>	A1
89	NCT01938001	Rituximab Plus Lenalidomide for Patients With Relapsed / Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938001</a>	A4
90	NCT01208896	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation After Reduced-intensity Conditioning for Relapsed Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208896</a>	A7
91	NCT00079443	FR901228 Alone or Combined With Rituximab and Fludarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079443</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
92	NCT03571828	Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AMG 562 in Subjects With r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, or Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571828">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571828</a>	A7
93	NCT00510887	Bortezomib (Velcade) With Standard Chemotherapy for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00510887">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00510887</a>	A3
94	NCT00912223	Blood Stem Cell Transplant With Low Dose Chemotherapy for Relapsed Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (BMT CTN 0701); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00912223">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00912223</a>	A3
95	NCT01381692	Bortezomib, Rituximab, and Dexamethasone With or Without Temsirolimus in Treating Patients With Untreated or Relapsed Waldenstrom Macroglobulinemia or Relapsed or Refractory Mantle Cell or Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381692</a>	A3
96	NCT02258555	Safety, Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Efficacy of GS-9901 in Adults With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma, Marginal Zone Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Small Lymphocytic Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258555</a>	A7
97	NCT01460602	Velcade, Nipent, Rituxan (VNR) in Subjects With Relapsed Follicular, Marginal Zone, and Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460602">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460602</a>	A7
98	NCT04750941	Study of Copanlisib and Ketogenic Diet; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04750941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04750941</a>	A7
99	NCT04431089	Efficacy and Safety of SHC014748M in Patients With Relapsed or Refractory Follicular (FL) or Marginal Zone (MZL) Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431089</a>	A7
100	NCT00711828	Rituximab, Cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade Follicular Lymphoma, Waldenstrom Macroglobulinemia, or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711828">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711828</a>	A4
101	NCT04618081	Revlimid® Capsules General Drug Use-results Surveillance (Relapsed or Refractory FL and MZL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04618081">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04618081</a>	A7
102	NCT04590820	Oral Tazemetostat in Combination With Rituximab in R/R FL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04590820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04590820</a>	A7
103	NCT02446457	Rituximab and Pembrolizumab With or Without Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446457</a>	A3
104	NCT00475332	Study to Treat Relapsed Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma With Radiation and Bexxar; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475332">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475332</a>	A3
105	NCT03381768	Peptide Vaccination Against PD-L1 and PD-L2 in Relapsed Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03381768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03381768</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
106	NCT04036448	A Non-interventional Study of REVLIMID® (Lenalidomide) Treatment of IPSS Low- or Intermediate-1-risk Myelodysplastic Syndromes Associated With a Deletion 5q or Refractory/Relapsed Mantle Cell Lymphoma in Korea; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04036448">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04036448</a>	A7
107	NCT02281279	Rituximab, Romidepsin, and Lenalidomide in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281279</a>	A7
108	NCT00182650	Cellular Adoptive Immunotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00182650">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00182650</a>	A7
109	NCT00856245	Evaluate Rituximab in Obtaining PCR (Polymerase Chain Reaction) Negative Leukapheresis Product in Patients With Relapsed Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856245</a>	A4
110	NCT00238238	Rituximab and/or Lenalidomide in Treating Patients With Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma That is Not Refractory to Rituximab; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238238</a>	A4
111	NCT00062894	Study of Untreated or Transformed Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma With Fission-Derived Iodine I 131 Tositumomab; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062894</a>	A7
112	NCT00732498	Rituximab, Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Patients W/Relapsed Stage II, III, or IV Follicular NHL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732498">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732498</a>	A3
113	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); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691898</a>	A3
114	NCT02401048	A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401048</a>	A3
115	NCT01078142	Temsirolimus, Bendamustine and Rituximab for Relapsed Follicular Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078142">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078142</a>	A7
116	NCT00637832	Rituximab, Combination Chemotherapy, and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Relapsed Follicular Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637832">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637832</a>	A3
117	NCT00315731	A Study Of Pharmacokinetics, Whole Body And Organ Dosimetry, And Biodistribution Of Fission-Derived Iodine I 131 Tositumomab (BEXXAR®) For Patients With Previously Untreated Or Relapsed Follicular Or Transformed Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00315731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00315731</a>	A3
118	NCT02536664	Non-Interventional Study to Examine Rituximab Treatment in Follicular Lymphoma Participants; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536664">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536664</a>	A4

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
119	NCT00904722	Monoclonal Antibody CT-011 in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00904722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00904722</a>	A3
120	NCT00022581	Thalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022581">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022581</a>	A7
121	NCT01682044	Pegfilgrastim and Rituximab in Treating Patients With Untreated, Relapsed, or Refractory Follicular Lymphoma, Small Lymphocytic Lymphoma, or Marginal Zone Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682044</a>	A4
122	NCT02390869	Rituximab and Lenalidomide vs Rituximab Alone as Maintenance After R-chemotherapy for Relapsed/Refractory FL Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390869">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390869</a>	A7
123	NCT00002501	Cyclophosphamide and Filgrastim in Treating Patients With Stage IV, Relapsed, or Refractory Low-Grade Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002501</a>	A4
124	NCT03568929	Safety Profile of Idelalisib in Patients With Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568929</a>	A7
125	NCT00227695	Rituximab in Treating Patients With Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00227695">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00227695</a>	A4
126	NCT04176913	Study of LUCAR-20S in Patients With R/R NHL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176913</a>	A7
127	NCT00168740	Treatment of Relapsed Low-Grade or Follicular Lymphoma With Rituximab (Also Known as Rituxan, IDEC-C2B8, IDEC-102); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168740</a>	A4
128	NCT00005589	Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005589">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005589</a>	A3
129	NCT01830465	VELCADE® Plus Rituximab in Non Hodgkin's Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830465">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830465</a>	A3
130	NCT03806179	Study of Safety and Efficacy of Betalutin and Rituximab in Patients With FL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03806179">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03806179</a>	A7
131	NCT03057418	Open-label Study of Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AuriÑ...im; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057418</a>	A7
132	NCT00012298	Radiolabeled Monoclonal Antibody Plus Rituximab With and Without Filgrastim and Interleukin-11 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012298">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012298</a>	A4
133	NCT03610061	A Trial of Radiotherapy and Durvalumab in DLBCL and FL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610061</a>	A7
134	NCT00487305	Vaccination for the Treatment of Previously Untreated or Relapsed Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00487305">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00487305</a>	A7



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
135	NCT00275431	Phase II Safety and Efficacy Study of Single-agent AT-101 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275431">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275431</a>	A7
136	NCT01779791	A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients With Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779791</a>	A3
137	NCT02454270	A Dose Escalation Study of Duvortuxizumab in Participants With Relapsed or Refractory B-cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454270">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454270</a>	A7
138	NCT04089215	CD19-targeted CAR T Cells for Relapsed and Refractory (R/R) Non-Hodgkins Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089215">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089215</a>	A3
139	NCT00334438	Bortezomib, Rituximab, and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade, Follicular, or Mantle Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00334438">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00334438</a>	A7
140	NCT02295722	GEMHDM2014 : Gem-HDM HDT and ASCT for Relapsed/Refractory Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02295722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02295722</a>	A7
141	NCT01022255	Autologous Vaccine for Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01022255">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01022255</a>	A7
142	NCT00294632	Lenalidomide and Rituximab in the Treatment of Relapsed Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00294632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00294632</a>	A1
143	NCT02257567	A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Participants With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257567</a>	A7
144	NCT00268983	Comparison Of Rituximab Versus Tositumomab and Iodine I 131 Tositumomab (BEXXAR® Therapeutic Regimen) For Patients With Relapsed Follicular Non-Hodgkins Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268983">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268983</a>	A4
145	NCT00384150	Retreatment Study of Galiximab + Rituximab in Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00384150">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00384150</a>	A7
146	NCT02569996	A Study of Long-Term Rituximab (MabThera) Maintenance Therapy in Participants With Advanced Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569996">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569996</a>	A1
147	NCT03276468	Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276468</a>	A7
148	NCT01314014	Imexon for Relapsed Follicular and Aggressive Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314014</a>	A3
149	NCT02650999	Pembrolizumab in Patients Failing to Respond to or Relapsing After CAR T Cell Therapy for Relapsed or Refractory Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999</a>	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
150	NCT00020462	Vaccine Therapy Plus Interleukin-2 in Treating Patients With Stage III, Stage IV, or Recurrent Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020462">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020462</a>	A7
151	NCT03003546	Nab-paclitaxel/Rituximab-coated Nanoparticle AR160 in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003546">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003546</a>	A7
152	NCT00825149	A Study of Obinutuzumab in Combination With Chemotherapy in Participants With CD20+ B-Cell Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00825149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00825149</a>	A1
153	NCT00308087	Comparison Study of Rituximab Plus Sargramostim to Rituximab Alone for Relapsed Follicular B-cell Lymphoma, a Form of Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00308087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00308087</a>	A4
154	NCT00394836	HuMax-CD20 i(Ofatumumab) n Follicular Lymphoma (FL) Patients Refractory to Rituximab; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394836</a>	A3
155	NCT01403636	A Study of Investigational SAR245409 in Patients With Certain Lymphoma or Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403636</a>	A3
156	NCT04594642	A Study of TNB-486 in Subjects With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04594642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04594642</a>	A7
157	NCT00005592	Radioimmunotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005592</a>	A7
158	NCT04834024	MIL62 Combined With Lenalidomide Versus Lenalidomide for Patients With Rituximab Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04834024">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04834024</a>	A7
159	NCT04599634	Venetoclax With Obinutuzumab and Magrolimab (VENOM) in Relapsed and Refractory Indolent B-cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599634</a>	A7
160	NCT00096460	Autologous or Donor Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma (BMT CTN 0202); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096460">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096460</a>	A3
161	NCT01796171	A Phase I/II Study of Betalutin for Treatment of Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796171">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796171</a>	A3
162	NCT02592876	Treatment Study of Denintuzumab Mafodotin (SGN-CD19A) Plus RICE Versus RICE Alone for Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592876">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592876</a>	A4
163	NCT01397825	MLN8237 in Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab +/- Vincristine; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397825</a>	A3
164	NCT00004179	Combination Chemotherapy With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004179">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004179</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
165	NCT00033423	Radiolabeled Monoclonal Antibody in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00033423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00033423</a>	A7
166	NCT00363636	A Study of Galiximab + Rituximab Versus Rituximab + Placebo in Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363636</a>	A7
167	NCT02677155	Sequential Intranodal Immunotherapy (SIIT) Combined With Anti-PD1 (Pembrolizumab) in Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677155</a>	A7
168	NCT00092274	Study of HuMax-CD20, a New Drug to Treat Early Stage Non-Hodgkin's Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00092274">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00092274</a>	A7
169	NCT04722601	A Dose-Finding and Efficacy Study of Venetoclax, CC-486, and Obinutuzumab in Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722601">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722601</a>	A7
170	NCT00848328	Lenalidomide and Rituximab in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00848328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00848328</a>	A7
171	NCT00048555	Safety and Efficacy of IDEC-114 in Combination With Rituxan in the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048555</a>	A3
172	NCT02702141	A Safety Study of SGN-CD19B in Patients With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702141</a>	A3
173	NCT01381705	Biomarkers in Predicting Response to Rituximab Treatment in Samples From Patients With Indolent Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381705">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381705</a>	A7
174	NCT04447716	An Early Phase Study of Venetoclax, Lenalidomide, and Rituximab/Hyaluronidase in Slow-Growing Lymphomas That Have Come Back After Treatment or Have Not Responded to Treatment; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04447716">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04447716</a>	A7
175	NCT02877550	Obinutuzumab in Combination With Venetoclax in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877550">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877550</a>	A7
176	NCT02332980	Pembrolizumab Alone or With Idelalisib or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332980">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332980</a>	A7
177	NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03105336">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03105336</a>	A3
178	NCT00562965	Study Comparing Inotuzumab Ozogamicin In Combination With Rituximab Versus Defined Investigator's Choice In Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562965">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562965</a>	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
179	NCT00275080	Vorinostat and Decitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma, Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphocytic Leukemia, or Chronic Myelogenous Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275080">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275080</a>	A7
180	NCT00696735	High-Dose Therapy Treatment in Patients With Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696735">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696735</a>	A1
181	NCT04578600	CC-486, Lenalidomide, and Obinutuzumab for the Treatment of Recurrent or Refractory CD20 Positive B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04578600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04578600</a>	A7
182	NCT00100737	Comparing Interleukin-2 (IL-2) Combined With Rituximab (Rituxan) to Rituximab Alone in Subjects With Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100737</a>	A7
183	NCT00085696	VELCADE® (Bortezomib) With Rituximab in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085696</a>	A7
184	NCT04659044	Polatuzumab Vedotin, Venetoclax, and Rituximab and Hyaluronidase Human for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659044</a>	A7
185	NCT04082936	A Safety and Pharmacokinetic Study of IGM-2323 in Subjects With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082936</a>	A7
186	NCT00319332	A Comparative Study Of Iodine I 131 Tositumomab Therapeutic Regimen Versus Ibritumomab Tiuxetan Therapeutic Regimen; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00319332">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00319332</a>	A7
187	NCT01735604	Genetically Engineered Lymphocyte Therapy in Treating Patients With Lymphoma That is Resistant or Refractory to Chemotherapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01735604">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01735604</a>	A4
188	NCT01029366	CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366</a>	A1
189	NCT04635683	Lenalidomide, Umbralisib, and Ublituximab for the Treatment of Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04635683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04635683</a>	A7
190	NCT03185494	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by Tandem CAR T Cells Targeting CD19 and CD22; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185494">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185494</a>	A7
191	NCT01129193	AR-42 in Treating Patients With Advanced or Relapsed Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01129193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01129193</a>	A3
192	NCT04995536	CpG-STAT3 siRNA CAS3/SS3 and Localized Radiation Therapy for the Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell NHL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04995536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04995536</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
193	NCT03097770	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by Tandem CAR T Cells Targeting CD19 and CD20; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03097770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03097770</a>	A7
194	NCT02992522	Obinutuzumab, Venetoclax, and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992522</a>	A7
195	NCT00012207	Biological Therapy After Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012207">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012207</a>	A4
196	NCT01864889	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889</a>	A7
197	NCT02568553	Lenalidomide and Blinatumomab for the Treatment of Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568553">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568553</a>	A7
198	NCT00077961	Rituximab Plus CAMPATH in Patients With Relapsed/Refractory Low-Grade or Follicular, CD20-positive, B-cell NHL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077961</a>	A7
199	NCT04251065	A Multicenter Clinical Trial of Daratumumab in Combination With Gemcitabine, Dexamethasone and Cisplatin in Patients With Relapsed/Refractory CD38 Positive PTCL-NOS, Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma AITL and Other Nodal Lymphomas of T Follicular Helper Cells Origin; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04251065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04251065</a>	A7
200	NCT01275209	Study of HCD122 (Lucatumumab) and Bendamustine Combination Therapy in CD40+ Rituximab-refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275209">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275209</a>	A7
201	NCT01321541	Comparison of Pixantrone + Rituximab With Gemcitabine + Rituximab in Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma or Follicular Grade 3 Lymphoma Who Have Relapsed After Therapy and Are Not Eligible for Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01321541">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01321541</a>	A3
202	NCT00086944	Oblimersen, Rituximab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086944</a>	A7
203	NCT01144364	A Study of MabThera (Rituximab) in Elderly Patients With Untreated Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01144364">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01144364</a>	A1
204	NCT00867529	Rituximab in Treating Patients Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867529</a>	A4
205	NCT01502982	Dose Dense Chemotherapy and Rituximab for Young High Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients (CRY-04); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01502982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01502982</a>	A4
206	NCT00538187	Obatoclox and Bortezomib in Treating Patients With Aggressive Relapsed or Recurrent Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538187</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
207	NCT03456726	Study of Tazemetostat in Participants With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma With EZH2 Gene Mutation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456726">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456726</a>	A7
208	NCT02049541	Study of BKM120 & Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049541">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049541</a>	A7
209	NCT03015896	Nivolumab and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015896</a>	A7
210	NCT00006473	Oxaliplatin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006473</a>	A7
211	NCT01799889	Study to Evaluate Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Entospletinib in Adults With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01799889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01799889</a>	A3
212	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; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601718">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601718</a>	A3
213	NCT00393107	Safety and Efficacy of Fludarabine and Cyclophosphamide + Rituximab; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00393107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00393107</a>	A7
214	NCT02950220	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950220">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950220</a>	A7
215	NCT00014664	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014664">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014664</a>	A7
216	NCT01238146	Obatoclox Mesylate, Rituximab, and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238146</a>	A7
217	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; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073918</a>	A3
218	NCT00110071	Iodine I 131 Tositumomab and Fludarabine Phosphate in Treating Older Patients Who Are Undergoing an Autologous or Syngeneic Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110071</a>	A1
219	NCT02168907	CPI-613, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168907">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168907</a>	A7
220	NCT02109224	Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109224</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
221	NCT01995669	Lenalidomide and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed Indolent Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995669</a>	A7
222	NCT03552692	Use of Venetoclax as Single Agent in Patients With Relapsed/Refractory BCL-2 Positive Peripheral T Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03552692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03552692</a>	A1
223	NCT04604613	Prediction of Recurrence Among Low Risk Endometrial Cancer Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04604613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04604613</a>	A7
224	NCT01748721	MORAb-004 in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748721</a>	A3
225	NCT02499003	GOAL: GA101 Plus Pixantrone for Relapsed Aggressive Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499003</a>	A7
226	NCT00005786	Arsenic Trioxide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005786</a>	A7
227	NCT01261247	Panobinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261247</a>	A3
228	NCT00575068	Safety and Efficacy of IDEC-114 in the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575068">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575068</a>	A7
229	NCT04074330	A Study of TAK-981 Given With Rituximab in Adults With Relapsed or Refractory CD20-Positive Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074330">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074330</a>	A7
230	NCT04164901	Study of Vorasidenib (AG-881) in Participants With Residual or Recurrent Grade 2 Glioma With an IDH1 or IDH2 Mutation (INDIGO); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164901</a>	A7
231	NCT00068315	Bortezomib and Fludarabine With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068315">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068315</a>	A7
232	NCT01812005	Alisertib With and Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812005</a>	A3
233	NCT01500538	A Pilot Study of Oral Vorinostat Plus Oral Eltrombopag Support in Patients With Lymphoma (VEIL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500538">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500538</a>	A7
234	NCT04305444	Study of a Triple Combination Therapy, DTRM-555, in Patients With R/R CLL or R/R Non-Hodgkin's Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305444</a>	A7
235	NCT03676504	Treatment of Patients With Relapsed or Refractory CD19+ Lymphoid Disease With T Cells Expressing a Third-generation CAR; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03676504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03676504</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
236	NCT05169489	A Phase 1/2 Study of bbT369 in Relapsed and/or Refractory B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05169489">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05169489</a>	A7
237	NCT00082888	Tipifarnib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082888">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082888</a>	A3
238	NCT01187303	Ofatumumab in Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01187303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01187303</a>	A1
239	NCT00004874	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004874">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004874</a>	A7
240	NCT03583424	Venetoclax, Carmustine, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Participants With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583424</a>	A7
241	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; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419795</a>	A4
242	NCT01258998	Study of Akt Inhibitor MK2206 in Patients With Relapsed Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258998</a>	A3
243	NCT02626884	Ibrutinib in Relapsed Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626884">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626884</a>	A7
244	NCT00119392	Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Fludarabine, Radiation Therapy, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00119392">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00119392</a>	A4
245	NCT00621452	Genetically Engineered Lymphocytes, Cyclophosphamide, and Aldesleukin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma or Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621452</a>	A1
246	NCT01075321	Everolimus and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075321</a>	A3
247	NCT04048395	Clinical Outcomes of Early-progressed Follicular Lymphoma in Korea; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04048395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04048395</a>	A7
248	NCT00078598	A Study of Rituximab Versus Iodine I 131 Tositumomab Therapy for Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078598">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078598</a>	A7
249	NCT03010358	Entospletinib and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010358">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010358</a>	A7



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
250	NCT04205409	Nivolumab for Relapsed, Refractory, or Detectable Disease Post Chimeric Antigen Receptor T-cell Treatment in Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205409</a>	A7
251	NCT04982471	Connect® Lymphoma Disease Registry: A US-Based Prospective Observational Cohort Study; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04982471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04982471</a>	A7
252	NCT02536300	Dose Optimization Study of Idelalisib in Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536300</a>	A7
253	NCT00005950	506U78 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or T-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005950</a>	A7
254	NCT00574730	CHOP/Rituximab Followed by Maintenance PEG Intron in Treatment of Indolent/Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574730">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574730</a>	A7
255	NCT00003849	Rituximab in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma or Hodgkin's Disease; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003849">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003849</a>	A1
256	NCT00290472	CCI-779 in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290472">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290472</a>	A3
257	NCT00436618	Everolimus in Treating Patients With Lymphoma That Has Relapsed or Not Responded to Previous Treatment; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436618</a>	A3
258	NCT03310619	A Safety and Efficacy Trial of JCAR017 Combinations in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies (PLATFORM); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310619">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310619</a>	A7
259	NCT01926639	Phase II Cancer Vaccine Trial for Patients With Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01926639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01926639</a>	A4
260	NCT03888105	Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of Odronextamab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888105</a>	A7
261	NCT04094311	Study of Out of Specification for Tisagenlecleucel; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094311</a>	A7
262	NCT01116154	Vorinostat and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116154">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116154</a>	A7
263	NCT04918940	Efficacy of COVID-19 Vaccination in Patientstreated With Anti-CD20 for Follicular Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04918940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04918940</a>	A7
264	NCT03069248	Treatment of Follicular Lymphoma With High Dose Therapy and Stem Cell Support Followed by Rituximab and Alpha Interferon; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069248</a>	A7
265	NCT00089076	MDX-010 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089076">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089076</a>	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
266	NCT00002649	Interleukin-2 or Observation Following Radiation Therapy, Combination Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002649</a>	A1
267	NCT00058305	Bryostatın 1 Plus Vincristine in Treating Patients With Progressive or Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma After Bone Marrow or Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058305">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058305</a>	A7
268	NCT01658319	Methoxyamine and Fludarabine Phosphate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658319</a>	A7
269	NCT01549886	Phase 2 Study of Zevalin Versus Zevalin and Motexafin Gadolinium in Patients With Rituximab-Refractory Low-grade or Follicular B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549886">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549886</a>	A4
270	NCT01234766	Bendamustine and Rituximab Followed by 90-yttrium (Y) Ibritumomab Tiuxetan for Untreated Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234766</a>	A1
271	NCT00317096	FCM Versus R-FCM Followed by R-Maintenance or Observation Only; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317096</a>	A4
272	NCT02721407	Anti-CD22 CAR-T Therapy for CD19-refractory or Resistant Lymphoma Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721407">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721407</a>	A7
273	NCT04184414	The Clinical Application of Chimeric Antigen Receptor T Cells in the Treatment of CD19 Positive Recurrent Refractory B Cell-derived Hematological Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184414">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184414</a>	A7
274	NCT01479842	Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479842">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479842</a>	A3
275	NCT01110135	Bendamustine Hydrochloride, Etoposide, Dexamethasone, and Filgrastim For Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Refractory or Recurrent Lymphoma or Multiple Myeloma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110135</a>	A4
276	NCT00022685	Epratuzumab in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022685">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022685</a>	A7
277	NCT04836832	Acalabrutinib and Duvelisib for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04836832">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04836832</a>	A7
278	NCT00406809	A Study of ABT-263 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00406809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00406809</a>	A3
279	NCT03479268	Pevonedistat and Ibrutinib in Treating Participants With Relapsed or Refractory CLL or Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03479268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03479268</a>	A7
280	NCT01678443	Monoclonal Antibody Therapy Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678443</a>	A4

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
281	NCT02240719	Everolimus and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02240719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02240719</a>	A3
282	NCT04049513	ENABLE (Engaging Toll-like Receptor Signalling for B-cell Lymphoma Chimeric Antigen Receptor Therapy); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049513</a>	A7
283	NCT04889716	CAR-T Followed by Bispecific Antibodies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04889716">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04889716</a>	A7
284	NCT00001512	Active Specific Immunotherapy for Follicular Lymphomas With Tumor-Derived Immunoglobulin Idiotype Antigen Vaccines; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001512">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001512</a>	A7
285	NCT00082784	Bortezomib and Flavopiridol in Treating Patients With Recurrent or Refractory Indolent B-Cell Neoplasms; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082784</a>	A3
286	NCT05171647	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Mosunetuzumab in Combination With Polatuzumab Vedotin Compared to Rituximab in Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Participants With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05171647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05171647</a>	A7
287	NCT01231919	MK2206 in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231919">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231919</a>	A7
288	NCT00112723	Flavopiridol in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112723</a>	A3
289	NCT00438880	Agatolimod Sodium, Rituximab, and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438880</a>	A3
290	NCT00054639	Oblimersen Sodium and Rituximab in Treating Patients With Recurrent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054639</a>	A3
291	NCT00774826	Multicentric Study, Three Randomized Arms (R-CVP vs R-CHOP vs R-FM),for Patients With Stage II-IV Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774826">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774826</a>	A1
292	NCT04088890	Autologous CD22 CAR T Cells in Adults w/ Recurrent or Refractory B Cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088890</a>	A3
293	NCT01318317	Genetically Engineered Lymphocyte Therapy After Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk, Intermediate-Grade, B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318317</a>	A4
294	NCT04833504	Clinical Follow-up Study of CD19 CAR-T Expressing IL7 and CCL19 for Relapsed or Refractory B Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04833504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04833504</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
295	NCT01077518	Ofatumumab Bendamustine Combination Compared With Bendamustine Monotherapy in Indolent B-cell NHL Unresponsive to Rituxtherapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077518</a>	A3
296	NCT00783367	Combination Therapy Using Lenalidomide (Revlimid)- Low Dose Dexamethasone and Rituximab for Treatment of Rituximab-Resistant, Non-Aggressive B-Cell Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783367">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783367</a>	A4
297	NCT00918333	Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Recurrent Multiple Myeloma, Non-Hodgkin Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918333</a>	A3
298	NCT00408681	Lithium Carbonate in Treating Patients With Acute Intestinal Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) After Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00408681">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00408681</a>	A1
299	NCT00103272	17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103272">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103272</a>	A7
300	NCT03369964	A Study of Atezolizumab in Combination With an Immunotherapy Agent Investigated With or Without Anti-Cd20 Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369964">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369964</a>	A7
301	NCT01326702	Veliparib, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Multiple Myeloma, or Solid Tumors; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326702</a>	A3
302	NCT04432506	Anakinra for the Reduction of CAR-T Toxicity in Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432506">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432506</a>	A7
303	NCT01177371	High-Dose Busulfan and High-Dose Cyclophosphamide Followed By Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, Multiple Myeloma, or Recurrent Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177371">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177371</a>	A7
304	NCT04745832	Phase 3 Study of Zandelisib (ME-401) in Combination With Rituximab in Patients With iNHL - (COASTAL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04745832">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04745832</a>	A7
305	NCT01815749	Genetically Modified T-cell Infusion Following Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent or High-Risk Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815749">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815749</a>	A7
306	NCT01567709	Alisertib in Combination With Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Recurrent Hodgkin Lymphoma, B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma, or Peripheral T-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567709">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567709</a>	A3
307	NCT03671018	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mosunetuzumab (BTCT4465A) in Combination With Polatuzumab Vedotin in B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03671018">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03671018</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
308	NCT00060671	Comparative Trial for Pixantrone in Combination With Rituximab in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060671">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060671</a>	A7
309	NCT01150643	Biomarkers in Samples From Patients With Follicular Lymphoma Treated With Rituximab; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01150643">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01150643</a>	A7
310	NCT01118845	Study of SyB L-0501 in Combination With Rituximab to Treat Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118845">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118845</a>	A4
311	NCT01769222	Ipilimumab and Local Radiation Therapy in Treating Patients With Recurrent Melanoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Colon, or Rectal Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769222</a>	A3
312	NCT04842877	Study of Valemetostat Tosylate as a Single Agent in Patients With Relapse/Refractory B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04842877">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04842877</a>	A7
313	NCT02315612	Anti-CD22 Chimeric Receptor T Cells in Pediatric and Young Adults With Recurrent or Refractory CD22-expressing B Cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315612">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315612</a>	A3
314	NCT04666168	A Multicenter Clinical Study on the Safety and Efficacy of CAR-T in the Treatment of Relapsed / Refractory Non Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04666168">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04666168</a>	A7
315	NCT02652715	Salvia Hispanica Seed in Reducing Risk of Disease Recurrence in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652715">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652715</a>	A7
316	NCT02756247	A Clinical Trial of Buparlisib and Ibrutinib in Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756247</a>	A3
317	NCT04855253	Study of E7777 Prior to Kymriah for R/R DLBCL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04855253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04855253</a>	A7
318	NCT00002745	Aminocamptothecin in Treating Patients With Refractory or Recurrent Hodgkin's Disease or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002745">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002745</a>	A3
319	NCT00543582	MGCD0103 Administered in Combination With Azacitidine (Vidaza®) to Subjects With Relapsed or Refractory Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543582</a>	A7
320	NCT02927756	Italian Multicenter Retrospective Observational Study on Transformed Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927756</a>	A7
321	NCT00071955	Vaccine Therapy and Sargramostim After Rituximab in Treating Patients With Refractory or Progressive Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00071955">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00071955</a>	A3
322	NCT03153462	Axicabtagene Ciloleuceel Expanded Access Study; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153462">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153462</a>	A7
323	NCT01239875	Vaccine Therapy With or Without Cryosurgery in Treating Patients With Residual, Relapsed, or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239875">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239875</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
324	NCT01786135	A Safety Study of SGN-CD19A for B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01786135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01786135</a>	A7
325	NCT04683523	Anaerobic Exercises on Cardiac Workload, Peripheral Resistance and Lipid Index Among Grade 1 Hypertensive Young Adults; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683523</a>	A7
326	NCT02449252	Efficacy of Consolidative Involved-site Radiotherapy for Patients With Limited-stage Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449252</a>	A7
327	NCT00556699	A Study of SGN-40 in Combination With Rituximab in Patients With CD20-Positive, Follicular and Marginal Zone B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00556699">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00556699</a>	A7
328	NCT01158274	RO4929097 and Capecitabine in Treating Patients With Refractory Solid Tumors; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158274">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158274</a>	A7
329	NCT05228249	Loncastuximab Tesirine in Combination With Chemotherapy Prior to Stem Cell Transplant for the Treatment of Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05228249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05228249</a>	A7
330	NCT00880867	Intratumoral Poly-ICLC Plus Low Dose Local Radiation in Low Grade Recurrent B and T Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880867">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880867</a>	A7
331	NCT00509379	Non-randomized Safety Study With Bortezomib/Rituximab in Relapsed/Refractory Indolent Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509379</a>	A7
332	NCT01030536	Safety Study of CAT-8015 to Treat Advanced B-cell Non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia (NHL or CLL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030536</a>	A3
333	NCT01328626	A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328626</a>	A3
334	NCT01022021	Peripheral Blood Stem Cell (PBSC) Mobilization in Patients With Relapsed Lymphoma Treated With Bendamustine; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01022021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01022021</a>	A7
335	NCT00856388	Fludarabine Phosphate, Melphalan, Total-Body Irradiation, Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Bone Marrow Failure Disorders; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856388</a>	A4
336	NCT01609010	A Study of MabThera/Rituxan (Rituximab) Alone and in Combination With Roferon-A in Patients With Follicular or Other CD20+ Low-Grade (Indolent) Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609010">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609010</a>	A1
337	NCT03277729	A Phase I/II Study to Evaluate the Safety of Cellular Immunotherapy Using Autologous T Cells Engineered to Express a CD20-Specific Chimeric Antigen Receptor for Patients With Relapsed or Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277729">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277729</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
338	NCT02596971	A Study of Atezolizumab in Combination With Either Obinutuzumab Plus Bendamustine or Obinutuzumab Plus (+) Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Participants With Follicular Lymphoma (FL) or Rituximab + CHOP in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596971</a>	A3
339	NCT05077527	Immune Cell Therapy (CAR-T) for the Treatment of Patients With HIV and B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05077527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05077527</a>	A7
340	NCT01059630	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With Bendamustine+Obinutuzumab (GA101) in Participants With Rituximab-Refractory, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GADOLIN); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059630</a>	A3
341	NCT01955499	Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955499">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955499</a>	A7
342	NCT03234140	Constitutional Genetics in Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03234140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03234140</a>	A7
343	NCT00446095	Efficacy and Safety Study of Fostamatinib Tablets to Treat B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00446095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00446095</a>	A3
344	NCT04007029	Modified Immune Cells (CD19/CD20 CAR-T Cells) in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007029</a>	A7
345	NCT05189093	Recombinant Humanized Anti-CD47/PD-1 Bifunctional Antibody HX009 in Patients With Relapsed/Refractory Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05189093">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05189093</a>	A7
346	NCT03019640	Umbilical Cord Blood NK Cells, Rituximab, High-Dose Chemotherapy, and Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019640</a>	A7
347	NCT00312845	Study of VELCADE and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00312845">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00312845</a>	A3
348	NCT01897012	Alisertib and Romidepsin in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell or T-Cell Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897012</a>	A7
349	NCT00040846	Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Low-Dose Total Body Irradiation Before Donor Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematological Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040846">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040846</a>	A3
350	NCT02194751	Oncoquest-L Vaccine in Patients With Previously Untreated Stage III or IV, Asymptomatic, Non-bulky Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194751</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
351	NCT03357627	A Study of TAK-659 in Combination With Venetoclax for Adult Participants With Previously Treated Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357627">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357627</a>	A7
352	NCT00138164	Denileukin Diftitox in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138164</a>	A7
353	NCT03598998	Pembrolizumab and Pralatrexate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598998</a>	A7
354	NCT00463463	Zevalin and BEAM High-dose Chemotherapy Compared With BEAM Alone as Conditioning Regimen in Patients With Chemosensitive Relapse of Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00463463">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00463463</a>	A7
355	NCT00012051	Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplant With or Without Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012051</a>	A4
356	NCT04034056	Untreated Follicular Lymphoma Treated With OBinituzumAb in a Non-interventional Study (URBAN); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034056">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034056</a>	A7
357	NCT01294579	Ofatumumab and Bendamustine Followed by Maintenance Ofatumumab for Rituximab Relapsed Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (B-NHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294579">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294579</a>	A3
358	NCT05255354	Optimizing ctDNA-based MRD Assessment in DLBCL, MCL, and FL Patients Undergoing CAR Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05255354">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05255354</a>	A7
359	NCT01088750	Surgery Alone or With CYC VBL and PRED or CVP Alone in Stage IA or IIA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088750">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088750</a>	A7
360	NCT02142530	Carfilzomib Plus Belinostat in Relapsed/Refractory NHL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142530</a>	A7
361	NCT01939327	Safety and Efficacy of Revlimid® (Lenalidomide) With Mabthera® (Rituximab) in Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939327">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939327</a>	A7
362	NCT03210662	Pembrolizumab and External Beam Radiation Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03210662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03210662</a>	A7
363	NCT03162536	A Study of Nemtabrutinib (MK-1026) (ARQ 531) in Participants With Selected Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162536</a>	A7
364	NCT01660451	Open-label, Uncontrolled Phase II Trial of Intravenous PI3K Inhibitor BAY80-6946 in Patients With Relapsed, Indolent or Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660451</a>	A3



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
365	NCT01796470	Entospletinib in Combination With Idelalisib in Adults With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796470</a>	A3
366	NCT02631044	Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND-NHL-001); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631044</a>	A3
367	NCT04608487	Axi-cel in CNS Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04608487">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04608487</a>	A7
368	NCT00006669	Rituximab Followed by Combination Chemotherapy in Treating Patients With Refractory or Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006669</a>	A7
369	NCT03132584	Cyclophosphamide and Alemtuzumab In Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132584">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132584</a>	A7
370	NCT02063685	Study to Evaluate the Efficacy of Response-adapted Strategy in Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02063685">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02063685</a>	A7
371	NCT01729104	Phase I/II Carfilzomib Plus Lenalidomide and Rituximab in the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729104">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729104</a>	A7
372	NCT05205252	Multi Cohort Study of Tazemetostat in Combination With Various Treatments For R/R Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05205252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05205252</a>	A7
373	NCT04870853	Cardiovascular Events Among Adults Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma Treated With Standard of Care Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04870853">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04870853</a>	A7
374	NCT05075603	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumor Activity of NT-17 (Efineptakin Alfa) Post-Tisagenlecleucel (Kymriah®) in Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma Subjects; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05075603">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05075603</a>	A7
375	NCT05020392	Autologous Cells Derived Anti-CD19 CAR-Engineered T Cells With Concurrent BTK Inhibitor for B Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05020392">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05020392</a>	A7
376	NCT02652910	Memory-enriched CAR-T Cells Immunotherapy for B Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652910">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652910</a>	A7
377	NCT00850499	Phase 2 Study of VELCADE With Fludarabine in Comparison to Rituximab With Fludarabine in Follicular Lymphoma Patients Previously Treated With Rituximab; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00850499">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00850499</a>	A3
378	NCT00003210	Interleukin-12 in Treating Patients With Previously Treated Non-Hodgkin's Lymphoma or Hodgkin's Disease; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003210">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003210</a>	A7
379	NCT04282018	Brief Title: Study of BGB-10188 as Monotherapy, and in Combination With Zanubrutinib, and Tislelizumab; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04282018">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04282018</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
380	NCT00452127	A Trial of the Safety of Escalating Doses of PRO131921 in Patients With Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452127">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452127</a>	A3
381	NCT01719250	Buparlisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719250</a>	A7
382	NCT01510184	Study of Zevalin Versus Observation in Participants at Least 60 Years Old With Newly Diagnosed Diffuse Large B-cell Lymphoma in Positron Emission Tomography (PET)-Negative Complete Remission After Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) or R-CHOP-like Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510184">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510184</a>	A1
383	NCT02440685	A Phase 1/2 Study To Evaluate ASN002 In Relapsed/Refractory Lymphoma And Advanced Solid Tumors; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02440685">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02440685</a>	A7
384	NCT03440567	Avelumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567</a>	A7
385	NCT00521638	Study Evaluating TRU-015 in B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521638</a>	A7
386	NCT05008055	Study of Capiwasertib in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05008055">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05008055</a>	A7
387	NCT01994382	Phase 1/2A Dose Escalation Study in CLL, SLL or NHL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994382">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994382</a>	A3
388	NCT00253630	Vorinostat in Treating Patients With Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253630</a>	A3
389	NCT01523223	Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematolymphoid Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523223">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523223</a>	A1
390	NCT01588015	Vaccine Therapy in Preventing Cytomegalovirus Infection in Patients With Hematological Malignancies Undergoing Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588015">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588015</a>	A1
391	NCT00006478	Vaccine Therapy Following Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006478">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006478</a>	A3
392	NCT01882803	A Phase 2 Study of Duvelisib in Subjects With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (DYNAMO); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01882803">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01882803</a>	A3
393	NCT00036946	VEGF Trap in Treating Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036946">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036946</a>	A3
394	NCT02981745	Study of Safety,Efficacy and Pharmacokinetics of CT-1530 in Patients With Relapsed or Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Waldenstrom's Macroglobulinemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981745">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981745</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
395	NCT04450069	CLBR001 and SWI019 in Patients With Relapsed / Refractory B-cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04450069">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04450069</a>	A7
396	NCT01120457	First in Human Study to Determine the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of an Anti-CXCR4 Antibody in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia and Selected B-cell Cancers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120457</a>	A7
397	NCT02869633	Ibrutinib in Treating Patients With Refractory or Relapsed Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869633">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869633</a>	A7
398	NCT02594163	Study of Rituximab and Bendamustine With or Without Brentuximab Vedotin for CD30 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594163</a>	A4
399	NCT00898872	SWOG-9245 Collecting and Storing Tissue Samples From Patients With Relapsed or Recurrent Non-Hodgkin Lymphoma After Treatment on a Southwest Oncology Group Clinical Trial; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898872</a>	A7
400	NCT00877214	Significance of Duration of Maintenance Therapy With Rituximab in Non-Hodgkin Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877214">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877214</a>	A7
401	NCT01493479	Phase II Study of Fractionated 90Y Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) Radioimmunotherapy as an Initial Therapy of Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493479</a>	A1
402	NCT01728207	Phase I Dose Escalation Study of IMMU-114 in Relapsed or Refractory NHL and CLL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728207">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728207</a>	A7
403	NCT00060684	Dose Ranging Trial for Pixantrone in the FND-R Variant Regimen in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060684</a>	A3
404	NCT00058227	Alvocidib, Fludarabine Phosphate, and Rituximab in Treating Patients With Lymphoproliferative Disorders or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058227</a>	A1
405	NCT02685670	Competitive Transfer of $\hat{I}\pm$ CD19-TCRz-CD28 and $\hat{I}\pm$ CD19-TCRz-CD137 CAR-T Cells for B-cell Leukemia/Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685670">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685670</a>	A7
406	NCT00022971	Combination Antibody Therapy for Relapsed Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022971</a>	A7
407	NCT04934930	Adjustment of Chemotherapy Duration in Follicular Lymphoma According to Minimal Residual Disease Status; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04934930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04934930</a>	A7
408	NCT01662102	Rituximab or Zevalin - Efficacy Trial of Therapeutic Alternatives (RoZetta); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01662102">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01662102</a>	A1
409	NCT00023764	Bortezomib in Treating Patients With Lymphoproliferative Disorders; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023764</a>	A3
410	NCT00140582	Primary Rituximab and Maintenance; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00140582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00140582</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
411	NCT02819583	CAR-T Cell Immunotherapy in CD19 Positive Relapsed or Refractory Leukemia and Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819583</a>	A7
412	NCT02851589	Study Evaluating the Efficacy and Safety of PCAR-019 in CD19 Positive Relapsed or Refractory Leukemia and Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851589">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851589</a>	A7
413	NCT00251394	Study of Dynavax's 1018 ISS, Following Rituxan in Patients With B-Cell Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00251394">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00251394</a>	A7
414	NCT02564744	Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Debio 1562 in Combination With Rituximab in Participants With Relapsed and/or Refractory DLBCL and Other Forms of NHL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564744</a>	A7
415	NCT00416923	Intrathecal Rituximab in Treating Patients With Recurrent CNS Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416923">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416923</a>	A1
416	NCT00551239	Fludarabine and Rituximab With or Without Pixantrone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551239">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551239</a>	A7
417	NCT00265928	Bortezomib and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265928</a>	A7
418	NCT02242045	Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Idelalisib in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas (iNHL) or Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242045</a>	A1
419	NCT00007956	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007956</a>	A7
420	NCT03921879	Safety and Efficacy of OT-82 in Participants With Relapsed or Refractory Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921879">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921879</a>	A7
421	NCT04205838	Anakinra in Preventing Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome in Patients With Recurrent or Refractory Large B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205838">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205838</a>	A7
422	NCT00002481	Combination Chemotherapy and Radiation Therapy Plus Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002481</a>	A7
423	NCT00040950	Biological Therapy Plus Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040950</a>	A3
424	NCT02983097	Therapy of Non-Hodgkin-Lymphoma by Combination of Lenalidomide + Rituximab, Dexa, High-dose ARA-C and CisP; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983097">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983097</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
425	NCT00003245	Irinotecan in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003245</a>	A7
426	NCT01282424	Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Participants With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282424</a>	A3
427	NCT00889408	DT2219ARL for Relapsed or Refractory CD19 (+), CD 22 (+) B-Lineage Leukemia Or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889408</a>	A7
428	NCT00058292	Radiolabeled Monoclonal Antibody Therapy and High-Dose Chemotherapy Followed By Autologous Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058292">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058292</a>	A7
429	NCT00002880	Etoposide in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002880</a>	A7
430	NCT03682796	Study of TRPH-222 in Patients With Relapsed and/or Refractory B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682796">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682796</a>	A7
431	NCT04223765	Study of Kappa Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Lymphocytes Co-Expressing the Kappa and CD28 CARs for Relapsed/Refractory Kappa+ Non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma.; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223765">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223765</a>	A7
432	NCT00003414	Graft-Versus-Host Disease in Treating Patients With Recurrent or Refractory Lymphoma or Hodgkin's Disease; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003414">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003414</a>	A1
433	NCT04476459	Camrelizumab in Combination With Apatinib in Refractory and Relapsed DLBCL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04476459">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04476459</a>	A7
434	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; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089011">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089011</a>	A4
435	NCT00691652	Clofarabine and Rituximab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691652">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691652</a>	A3
436	NCT00021372	Paclitaxel and Estramustine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021372</a>	A7
437	NCT01523860	Brief Chemoimmunotherapy With R+B+M Followed by R in Elderly Patients Advanced Stage Untreated Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523860">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523860</a>	A1
438	NCT00014560	Antibody Therapy in Treating Patients With Refractory or Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014560</a>	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
439	NCT00089115	Vaccine Therapy and Sargramostim Compared With Placebo and Sargramostim Following Rituximab in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089115">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089115</a>	A3
440	NCT00082823	Intravenous VEGF Trap in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082823">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082823</a>	A7
441	NCT00083213	Intravenous VEGF Trap in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083213">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083213</a>	A7
442	NCT00073931	Iodine I 131 Tositumomab Followed by Autologous Stem Cell Transplantation in Treating Older Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073931">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073931</a>	A3
443	NCT04796857	Tislelizumab in Combination With Lenalidomide in Refractory and Relapsed Elderly Patients With Non-GCB DLBCL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04796857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04796857</a>	A7
444	NCT00474929	Sorafenib and Everolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474929</a>	A3
445	NCT00962507	Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962507</a>	A7
446	NCT02669017	Study of ADCT-402 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Lineage Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669017">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669017</a>	A3
447	NCT00049504	Haploidentical Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049504</a>	A4
448	NCT01093586	Donor Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093586</a>	A4
449	NCT00045266	VEGF Trap in Treating Patients With Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045266">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045266</a>	A3
450	NCT00003663	Rituximab and Dexamethasone in Treating Patients With Recurrent or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003663</a>	A7
451	NCT00003924	Interferon Alfa-2b Following Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent or Refractory Hodgkin's Disease or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003924</a>	A7
452	NCT00098566	Long-Term Effects of Iodine I Tositumomab and Autologous Bone Marrow or Stem Cell Transplantation in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098566</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
453	NCT01427881	Cyclophosphamide for Prevention of Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Hematological Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427881">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427881</a>	A1
454	NCT01789255	Vorinostat, Tacrolimus, and Methotrexate in Preventing GVHD After Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789255">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789255</a>	A3
455	NCT00045877	Proleukin in Combination With Rituxan in Patients With Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Who Have Previously Failed Rituxan Treatments; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045877">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045877</a>	A7
456	NCT00003143	Combination Chemotherapy With or Without Amifostine in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or Hodgkin's Disease Undergoing Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003143</a>	A7
457	NCT00006125	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Intermediate-Grade or High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006125">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006125</a>	A3
458	NCT00062296	Epirubicin and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062296">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062296</a>	A7
459	NCT04323657	TC-110 T Cells in Adults With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323657</a>	A7
460	NCT01953692	A Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Blood Cancers (MK-3475-013/KEYNOTE-013); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953692</a>	A3
461	NCT00695409	Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan Plus High-Dose BEAM Followed By ASCT For Relapsed B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00695409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00695409</a>	A4
462	NCT00053105	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053105</a>	A7
463	NCT00392691	Melphalan, Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, and Rituximab Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Older Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Relapsed or Not Responded to Previous Treatment; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392691</a>	A1
464	NCT02727777	Phase II Study of TAK228 in Relapsed Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727777</a>	A3
465	NCT00004907	Chemotherapy and Radiation Therapy Plus Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell Lymphoma, Hodgkin's Lymphoma, or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004907">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004907</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
466	NCT01897571	Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of Tazemetostat (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] Inhibitor) as a Single Agent in Subjects With Adv. Solid Tumors or With B-cell Lymphomas and Tazemetostat in Combination With Prednisolone in Subjects With DLBCL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897571</a>	A3
467	NCT00004057	Paclitaxel Plus L-778,123 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004057</a>	A7
468	NCT05073250	IBI376 Plus Rituximab in Patients With Untreated Indolent Lymphoma.; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05073250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05073250</a>	A7
469	NCT04542824	Trial of the Safety and Efficacy of Epcoritamab in Japanese Subjects With R/R B-NHL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04542824">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04542824</a>	A7
470	NCT00589381	Fenretinide Lym-X-Sorbâ,,ç in Treating Patients With Recurrent or Resistant Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589381</a>	A3
471	NCT03999697	A Clinical Research of CD22-Targeted CAR-T in B Cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999697</a>	A7
472	NCT00644189	Oral Clofarabine for Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00644189">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00644189</a>	A3
473	NCT00047021	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory Leukemia or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00047021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00047021</a>	A7
474	NCT00007865	Combination Chemotherapy Plus Rituximab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007865">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007865</a>	A7
475	NCT00006241	Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed Low- or Intermediate-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006241">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006241</a>	A7
476	NCT00004101	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004101">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004101</a>	A7
477	NCT03316573	A Phase 2 Study of Pembrolizumab in Patients With Histiocyte/Dendritic Cell Neoplasms and Biologically Selected Subtypes of Relapsed/Refractory Aggressive Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03316573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03316573</a>	A1
478	NCT02320292	Rituximab With or Without Yttrium Y-90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Untreated Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320292">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320292</a>	A7
479	NCT03604978	Nivolumab and Multi-fraction Stereotactic Radiosurgery With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Recurrent Grade II-III Meningioma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03604978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03604978</a>	A7
480	NCT00288067	Fenretinide and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288067</a>	A3



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
481	NCT01044745	Rituximab in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044745">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044745</a>	A4
482	NCT00521261	Donor T Cells, Low-Dose Aldesleukin, and Low-Dose GM-CSF After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521261</a>	A7
483	NCT02254772	A Phase I/II Study of Intratumoral Injection of SD-101; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254772</a>	A3
484	NCT00005601	Combination Chemotherapy Plus Rituximab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005601">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005601</a>	A4
485	NCT03189524	A Study to Investigate Zanubrutinib in Chinese Participants With B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03189524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03189524</a>	A3
486	NCT00671112	Everolimus and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00671112">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00671112</a>	A7
487	NCT00009776	Monoclonal Antibody Therapy, Paclitaxel, and Cyclosporine in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00009776">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00009776</a>	A7
488	NCT04984837	Study of Lacutamab in Peripheral T-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04984837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04984837</a>	A7
489	NCT00007852	Rituximab and Combination Chemotherapy Followed by Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007852</a>	A7
490	NCT00430352	MAXIMA Study: A Study of Maintenance Therapy With MabThera (Rituximab) in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma.; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430352</a>	A3
491	NCT00002908	Bryostatins 1 in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002908</a>	A7
492	NCT00625729	Donor Natural Killer Cell Infusion, Rituximab, Aldesleukin, and Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00625729">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00625729</a>	A4
493	NCT00244985	Rituximab and Liposomal Doxorubicin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244985</a>	A3
494	NCT00989586	Veltuzumab and Milatuzumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989586</a>	A3
495	NCT00295932	Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamide, and Prednisone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295932">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295932</a>	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
496	NCT00004908	Radiation Therapy and Cyclophosphamide Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent or Refractory Hodgkin's Disease or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004908</a>	A7
497	NCT02348216	Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adult Participants With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348216">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348216</a>	A3
498	NCT00002461	Combination Chemotherapy Followed by Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Hodgkin's Disease or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002461</a>	A1
499	NCT00058019	Ixabepilone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058019</a>	A3
500	NCT03322865	Obinutuzumab in Marginal Zone Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322865">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322865</a>	A1
501	NCT00003963	Chemotherapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Relapsed Following Peripheral Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003963">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003963</a>	A7
502	NCT00003957	Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003957">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003957</a>	A7
503	NCT00002697	Combination Chemotherapy Plus Radiation Therapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002697</a>	A7
504	NCT00057954	Reduced-Intensity Regimen Before Allogeneic Transplant for Patients With Relapsed Non-Hodgkin's or Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00057954">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00057954</a>	A4
505	NCT00004086	Radiolabeled Monoclonal Antibody, Combination Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004086</a>	A7
506	NCT00004858	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Recurrent Acute Lymphoblastic Leukemia or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004858">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004858</a>	A7
507	NCT00028665	Cyclophosphamide W/or W/Out Rituximab and Peripheral Stem Cell Transplantation in Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028665</a>	A7
508	NCT00003885	Arsenic Trioxide in Treating Patients With Recurrent or Refractory Acute Leukemia, Chronic Myeloid Leukemia, Myelodysplasia, Lymphoma, or Myeloma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003885">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003885</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
509	NCT04077723	A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of RO7227166 in Combination With Obinutuzumab and in Combination With Glofitamab Following a Pre-Treatment Dose of Obinutuzumab Administered in Participants With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04077723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04077723</a>	A7
510	NCT00019513	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent, Refractory, or Metastatic Solid Tumors or Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019513</a>	A7
511	NCT02797470	Gene Therapy in Treating Patients With Human Immunodeficiency Virus-Related Lymphoma Receiving Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797470</a>	A7
512	NCT00057343	Safety and Efficacy of Zevalin in the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00057343">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00057343</a>	A7
513	NCT04767308	Safety and Efficacy of CT125A Cells for Treatment of Relapsed/Refractory CD5+ Hematopoietic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04767308">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04767308</a>	A7
514	NCT00987493	Rituximab, Bendamustine Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00987493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00987493</a>	A4
515	NCT04836507	Study of Efficacy and Safety of CRC01 in Adult Large B-cell Lymphoma Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04836507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04836507</a>	A7
516	NCT00299494	Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin [CMC-544] Administered In Combination With Rituximab In Subjects With Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00299494">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00299494</a>	A3
517	NCT01429025	Rituximab, Bendamustine Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Patients With Refractory or Relapsed Indolent Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429025">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429025</a>	A7
518	NCT00343798	A Pilot Study to Evaluate the Co-Infusion of Ex Vivo Expanded Cord Blood Cells With an Unmanipulated Cord Blood Unit in Patients Undergoing Cord Blood Transplant for Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00343798">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00343798</a>	A7
519	NCT00031642	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Relapsed After High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031642</a>	A7
520	NCT00354926	Safety and Efficacy Study of an Anti-CD20 Monoclonal Antibody (AME-133v) to Treat Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354926">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354926</a>	A3
521	NCT02623920	Brentuximab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623920</a>	A7
522	NCT04545762	Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells for Treatment of Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545762">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545762</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
523	NCT00005787	Peripheral Stem Cell Transplantation to Prevent Neutropenia in Patients Receiving Chemotherapy for Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005787">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005787</a>	A7
524	NCT00489203	Beclomethasone Dipropionate in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489203">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489203</a>	A7
525	NCT01190449	Ofatumumab in Treating Patients With Previously Untreated Stage II, Stage III, or Stage IV Follicular Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01190449">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01190449</a>	A3
526	NCT00310128	Combination Chemotherapy Followed by Rituximab and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Relapsed or Refractory AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310128</a>	A7
527	NCT01022996	Study of RAD001 in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma That Has Progressed After High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplant and/or After Gemcitabine- or Vinorelbine- or Vinblastine-based Treatment.; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01022996">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01022996</a>	A3
528	NCT02086591	A Phase II Study of Doxycycline in Relapsed NHL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086591">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086591</a>	A3
529	NCT03238651	A Study of TAK-659 as a Single Agent in Adult East Asian Participants With Non-Hodgkin Lymphoma (NHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03238651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03238651</a>	A3
530	NCT04576117	A Study to Compare Treatment With the Drug Selumetinib Alone Versus Selumetinib and Vinblastine in Patients With Recurrent or Progressive Low-Grade Glioma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04576117">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04576117</a>	A7
531	NCT02393157	Obinutuzumab and ICE Chemotherapy in Refractory/Recurrent CD20+ Mature NHL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393157</a>	A7
532	NCT00293488	SL-11047 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293488">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293488</a>	A7
533	NCT03625037	GEN3013 Trial in Patients With Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625037</a>	A3
534	NCT00002909	Phenylbutyrate in Treating Patients With Refractory Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002909">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002909</a>	A7
535	NCT05058404	Shortened vs Standard Chemotherapy Combined With Immunotherapy for the Initial Treatment of Patients With High Tumor Burden Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05058404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05058404</a>	A7
536	NCT01164696	A Prospective Observational Study to Evaluate the Quality of Life and the Costs in a Real Life Setting in Patients Who Are Treated With 90Y-Zevalin; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164696</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
537	NCT00244946	Combination Chemotherapy Followed By Autologous Stem Cell Transplant, and White Blood Cell Infusions in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244946">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244946</a>	A7
538	NCT00569283	Donor Natural Killer Cell Infusion in Preventing Relapse or Graft Failure in Patients Who Have Undergone Donor Bone Marrow Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569283</a>	A7
539	NCT00057447	Safety of Interferon Gamma-1b With Rituximab in Non-Hodgkin's Lymphoma Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00057447">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00057447</a>	A7
540	NCT00019019	Carboxyamidotriazole and Paclitaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Refractory Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019019</a>	A7
541	NCT00290511	Rituximab, Fludarabine, Mitoxantrone, Dexamethasone (R-FND) Plus Zevalin for High-Risk Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290511</a>	A7
542	NCT00019838	UCN-01 and Fludarabine in Treating Patients With Recurrent or Refractory Lymphoma or Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019838">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019838</a>	A7
543	NCT04431635	Dose De-escalation Study of the PI3k Alpha/Delta Inhibitor, Copanlisib Given in Combination With the Immunotherapeutic Agents, Nivolumab and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Indolent Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431635">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431635</a>	A7
544	NCT01317901	A Study of TRU-016 in Combination With Rituximab and Bendamustine in Subjects With Relapsed Indolent Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317901</a>	A3
545	NCT00003887	Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Relapsed Cancer After Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003887">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003887</a>	A7
546	NCT00093769	Bortezomib and Rituximab in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093769</a>	A3
547	NCT00121186	S0501 Fludarabine, Melphalan, and Donor Stem Cell Transplant Followed By Tacrolimus and Methotrexate in Treating Patients for Relapsed Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121186</a>	A1
548	NCT00002725	Bryostatins-1 in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002725</a>	A7
549	NCT01839916	Donor T Cells After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839916">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839916</a>	A4
550	NCT01016990	Valproic Acid in Treating Patients With Previously Treated Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01016990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01016990</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
551	NCT01199562	Infection Prophylaxis and Management in Treating Cytomegalovirus (CMV) Infection in Patients With Hematologic Malignancies Previously Treated With Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199562</a>	A7
552	NCT00562978	Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Etoposide, Cyclophosphamide, and an AHSCT in Non-Hodgkin's Lymphoma Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562978</a>	A4
553	NCT00772655	Zevalin® First Line in Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00772655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00772655</a>	A1
554	NCT00006368	Yttrium Y 90 SMT 487 in Treating Patients With Refractory or Recurrent Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006368</a>	A7
555	NCT01076543	Lenalidomide and Temsirolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076543">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076543</a>	A3
556	NCT00002779	Fludarabine Plus Octreotide in Treating Patients With Relapsed Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002779</a>	A7
557	NCT00005626	Phase II Trial With Correlative Laboratory Studies of Single Agent Irinotecan (Camptosar CPT-11); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005626</a>	A7
558	NCT02927717	An Italian Experience on Grade 3b Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927717</a>	A7
559	NCT00515138	A Pilot Study of Standard-Dose Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide (RICE) Plus Bortezomib (Velcade) in a Dose-Escalating Fashion for Patients With Relapsed or Primary Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Who Are Candidates for Autologous Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515138</a>	A7
560	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; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118352</a>	A4
561	NCT03321643	Atezolizumab, Gemcitabine, Oxaliplatin, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321643">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321643</a>	A7
562	NCT00397800	Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide, and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Relapsed B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397800">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397800</a>	A7
563	NCT03206918	Efficacy and Safety of Zanubrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206918</a>	A1
564	NCT00837174	Relapsed and/or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma Study; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837174</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
565	NCT03766516	Registry of Brentuximab Vedotin Patients With R/R Anaplastic Large Cell Lymphoma or Classical HL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766516">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766516</a>	A7
566	NCT01200758	A Study of Rituximab (MabThera) Subcutaneous (SC) Versus Rituximab (MabThera) Intravenous in Participants With Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200758">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200758</a>	A1
567	NCT00176475	Irradiated Donor Lymphocytes and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoproliferative Disease; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176475">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176475</a>	A7
568	NCT00134004	Fludarabine, Cyclophosphamide, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant for Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134004</a>	A1
569	NCT00795769	Ondansetron in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795769</a>	A3
570	NCT01233921	Palifermin in Preventing Chronic Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233921</a>	A3
571	NCT00799461	Internet-Based Program With or Without Telephone-Based Problem-Solving Training in Helping Long-Term Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplant Cope With Late Complications; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799461</a>	A4
572	NCT01076270	Plerixafor and Filgrastim For Mobilization of Donor Peripheral Blood Stem Cells Before A Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076270">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076270</a>	A1
573	NCT01408043	Etoposide, Filgrastim, and Plerixafor in Improving Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408043">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408043</a>	A3
574	NCT01558778	Mechanical Stimulation in Preventing Bone Density Loss in Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558778</a>	A7
575	NCT02847559	Optune Delivered Electric Field Therapy and Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent or Progressive Grade 2 or 3 Meningioma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847559</a>	A7
576	NCT00231829	A Pilot Study of Celecoxib in Patients With Grade 2 or 3 Uterine Cancers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00231829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00231829</a>	A7
577	NCT04775745	Study of Oral Administration of LP-168 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Malignancies.; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04775745">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04775745</a>	A7
578	NCT01239394	Ofatumumab for Initial Systemic Treatment of Indolent B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239394">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239394</a>	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
579	NCT01159067	Deferasirox for Treating Patients Who Have Undergone Allogeneic Stem Cell Transplant and Have Iron Overload; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159067</a>	A3
580	NCT03019666	Ph I Trial of NAM NK Cells and IL-2 for Adult Pts With MM and NHL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019666</a>	A7
581	NCT04417803	Interest of Individual Biomarkers From the Identification of Tumor Genotype by High-throughput Molecular Techniques; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04417803">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04417803</a>	A7
582	NCT01240525	Donor Lymphocyte Infusion After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Haematological Cancers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240525">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240525</a>	A7
583	NCT00002982	Combination Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Older Patients With Refractory or Relapsed Intermediate-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002982</a>	A7
584	NCT00005613	Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma or Hodgkin's Disease; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005613</a>	A7
585	NCT00980395	Bortezomib, Cladribine, and Rituximab in Treating Patients With Advanced Mantle Cell Lymphoma or Indolent Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980395</a>	A3
586	NCT00104819	Vaccine Therapy and GM-CSF in Treating Patients With Progressive Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104819</a>	A7
587	NCT00115700	Radiotherapy Versus Radiotherapy Plus Chemotherapy in Early Stage Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00115700">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00115700</a>	A1
588	NCT04488354	Long-term Follow-up Study for Patients Treated With CLBR001 CAR-T; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488354">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488354</a>	A7
589	NCT00005580	Bryostatín + Fludarabine in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Relapsed Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005580</a>	A3
590	NCT04021082	CELTIC-1: A Phase 2B Study of Cerdulatinib in Patients With Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021082</a>	A7
591	NCT01307592	Gemcitabine Hydrochloride, Rituximab, Oxaliplatin, and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory, Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01307592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01307592</a>	A7
592	NCT00003204	Combination Chemotherapy With or Without Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003204">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003204</a>	A7
593	NCT00003294	Chemotherapy Given With Amifostine and Filgrastim in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003294</a>	A7



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
594	NCT00161187	Irradiated Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer or Solid Tumor; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00161187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00161187</a>	A7
595	NCT00547196	Study of Four Different Chemotherapy Regimens With or Without Total-Body Irradiation Followed by Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00547196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00547196</a>	A7
596	NCT00005799	Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies or Kidney Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005799</a>	A7
597	NCT02162771	To Demonstrate Equivalence of Pharmacokinetics and Noninferiority of Efficacy for CT-P10 in Comparison With Rituxan; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02162771">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02162771</a>	A1
598	NCT02892695	PCAR-119 Bridge Immunotherapy Prior to Stem Cell Transplant in Treating Patients With CD19 Positive Leukemia and Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892695">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892695</a>	A7
599	NCT00126646	BL22 Immunotoxin in Treating Patients With Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Prolymphocytic Leukemia, or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126646">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126646</a>	A3
600	NCT00025415	Imatinib Mesylate in Treating Patients With Advanced Cancer and Liver Dysfunction; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025415</a>	A7
601	NCT05003141	PSB202 in Patients With Previously Treated-, Relapsed-, Indolent B-Cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05003141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05003141</a>	A7
602	NCT00534118	Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Recurrent or Persistent Hematologic Cancer After Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534118</a>	A4
603	NCT01760655	Reduced-Intensity Conditioning Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760655</a>	A7
604	NCT01805037	Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037</a>	A3
605	NCT01652014	Single or Double Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652014</a>	A7
606	NCT02991638	Efficacy and Safety of Ibrutinib in Patients With CLL and Other Indolent B-cell Lymphomas Who Are Chronic Hepatitis B Virus Carriers or Occult Hepatitis B Virus Carriers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991638</a>	A7
607	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; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00105001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00105001</a>	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
608	NCT00002862	Perillyl Alcohol in Treating Patients With Refractory Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002862</a>	A7
609	NCT00561756	Vaccine Therapy in Treating Patients With Recurrent B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561756</a>	A7
610	NCT03341520	Gazyvaro and Low Dose Radiotherapy in Early Stage Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341520</a>	A1
611	NCT00078858	Mycophenolate Mofetil and Cyclosporine in Reducing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Malignancies or Metastatic Kidney Cancer Undergoing Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078858">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078858</a>	A7
612	NCT01384513	A Two-Step Approach to Reduced Intensity Bone Marrow Transplant for Patients With Hematological Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384513</a>	A7
613	NCT04609592	Study of PRRT in Metastatic, World Health Organization (WHO) Grade 1 or 2, SSTR Positive, GEP-NET Who Are Candidates for Cytoreductive Surgery; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609592</a>	A7
614	NCT04792502	Mosunetuzumab With Lenalidomide Augmentation as First-line Therapy for Follicular and Marginal Zone Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04792502">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04792502</a>	A7
615	NCT02208037	Novel Approaches for Graft-versus-Host Disease Prevention Compared to Contemporary Controls (BMT CTN 1203); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208037</a>	A3
616	NCT00052572	Ixabepilone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoproliferative Disorders; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052572">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052572</a>	A7
617	NCT00005946	Chemotherapy Plus Donor White Blood Cell Infusion in Treating Patients With Relapsed Hematologic Cancer Following Donor Peripheral Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005946">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005946</a>	A7
618	NCT04503538	Telemedicine for Early Detection of Cytokine Release Syndrome and Neurotoxicity; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04503538">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04503538</a>	A7
619	NCT03892044	Duvelisib and Nivolumab in Treating Patients With Richter Syndrome or Transformed Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892044</a>	A7
620	NCT00004916	Ifosfamide, Teniposide, and Paclitaxel in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004916">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004916</a>	A7
621	NCT00104923	Fenretinide in Treating Patients With Refractory or Relapsed Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104923">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104923</a>	A1
622	NCT00772668	Rituximab, Cyclophosphamide, Bortezomib, and Prednisone in Patients With Stage III/IV FL or MZL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00772668">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00772668</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
623	NCT00003397	Peripheral Stem Cell Transplantation Plus Combination Chemotherapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003397">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003397</a>	A7
624	NCT00890747	Sunitinib Malate in Treating HIV-Positive Patients With Cancer Receiving Antiretroviral Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890747">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890747</a>	A1
625	NCT03087929	Follow-up Trial of Rituximab Interferon Transplant Trial: Study Drug-Rituximab and Alpha Interferon; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087929</a>	A7
626	NCT02037256	Bortezomib and Filgrastim to Promote Stem Cell Mobilization in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037256">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037256</a>	A3
627	NCT05131022	A Phase 1 Study of NX-5948 in Adults With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05131022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05131022</a>	A7
628	NCT02914938	A Study of ME-401 in Subjects With CLL/SLL, FL, and B-cell Non Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914938</a>	A7
629	NCT04830137	A Study of NX-2127 in Adults With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04830137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04830137</a>	A7
630	NCT03547115	A Phase 1 Study of Voruciclib in Subjects With B-Cell Malignancies or AML; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547115">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547115</a>	A7
631	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); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00823719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00823719</a>	A3
632	NCT00617929	Antithymocyte Globulin, Clofarabine, and Rituximab in Treating Patients After an Unsuccessful Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00617929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00617929</a>	A4
633	NCT01959477	Dose Monitoring of Busulfan and Combination Chemotherapy in Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma Undergoing Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959477">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959477</a>	A7
634	NCT02824159	Association Between Side Effects Occurrence and Concentrations of Ibrutinib and Idelalisib; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824159">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824159</a>	A1
635	NCT00237627	Doxorubicin Hydrochloride Liposome and Bortezomib in Treating Patients With Refractory Hematologic Cancer or Malignant Solid Tumor or Metastatic Breast Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237627">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237627</a>	A7
636	NCT00243087	Investigation of Safety, Tolerability and Maximum Tolerated Dose (MTD) of BI 2536 in Patients With Recurrent Advanced Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243087</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
637	NCT03685344	Safety and Antitumor Activity Study of Loncastuximab Tesirine and Durvalumab in Diffuse Large B-Cell, Mantle Cell, or Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685344">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685344</a>	A3
638	NCT03579927	CAR.CD19-CD28-zeta-2A-iCasp9-IL15-Transduced Cord Blood NK Cells, High-Dose Chemotherapy, and Stem Cell Transplant in Treating Participants With B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579927">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579927</a>	A7
639	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; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118013</a>	A4
640	NCT01789294	Clinical Management of Childhood Intestinal Lymphoid Nodular Hyperplasia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789294</a>	A7
641	NCT02780960	Human Papillomavirus (HPV) Self-sampling as a Test of Cure After Treatment of Cervical Intra-epithelial Neoplasia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780960</a>	A1
642	NCT02710643	MIRO Molecularly Oriented Immuno-radio-therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710643">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710643</a>	A7
643	NCT00003406	Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406</a>	A7
644	NCT00053196	Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053196</a>	A1
645	NCT01529827	Fludarabine Phosphate, Melphalan, and Low-Dose Total-Body Irradiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529827</a>	A4
646	NCT00387608	ABT-888 in Patients With Refractory Solid Tumors or Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387608">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387608</a>	A1
647	NCT00019344	Flavopiridol in Treating Patients With Refractory Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019344">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019344</a>	A7
648	NCT01858181	Phase I Study of Subcutaneous Ocaratuzumab in Patients With Previously Treated CD20+ B-Cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858181">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858181</a>	A3
649	NCT00049712	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Refractory Advanced Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049712">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049712</a>	A7
650	NCT00004192	Colony-Stimulating Factors to Relieve Neutropenia in Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004192">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004192</a>	A7
651	NCT00448357	Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Busulfex-based Regimen; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448357">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448357</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
652	NCT02996773	Haploidentical BMT With Post-Transplant Cyclophosphamide and Bendamustine; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996773</a>	A3
653	NCT02153580	Cellular Immunotherapy Following Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin Lymphomas, Chronic Lymphocytic Leukemia, or B-Cell Prolymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153580</a>	A7
654	NCT00248430	Donor White Blood Cell Infusions and Interleukin-2 in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Stem Cell Transplant for Relapsed Advanced Lymphoid Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248430">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248430</a>	A7
655	NCT00005040	Arsenic Trioxide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005040</a>	A7
656	NCT01273766	Deferasirox in Treating Iron Overload Caused By Blood Transfusions in Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273766</a>	A3
657	NCT03997968	A Phase 1/2 Study of CYT-0851, an Oral RAD51 Inhibitor, in B-Cell Malignancies and Advanced Solid Tumors; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03997968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03997968</a>	A7
658	NCT00608361	Dasatinib in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphomas That Are Metastatic or Cannot Be Removed By Surgery; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608361">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608361</a>	A7
659	NCT00807495	Study of Alisertib (MLN8237) in Adults With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00807495">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00807495</a>	A3
660	NCT01119794	Ofatumumab and Bortezomib for Patients With Low-grade B-cell Non-hodgkin Lymphoma That Relapse After Rituximab; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119794">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119794</a>	A3
661	NCT00438958	Sibling Donor Peripheral Stem Cell Transplant or Sibling Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancers or Other Diseases; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438958">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438958</a>	A1
662	NCT00003993	Bryostatins 1 and Interleukin-2 in Treating Patients With Refractory Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003993">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003993</a>	A7
663	NCT00019656	Perifosine in Treating Patients With Refractory Solid Tumors or Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019656</a>	A7
664	NCT04500587	Phase 1 First in Human Study of ZN-d5 as a Single Agent; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04500587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04500587</a>	A7
665	NCT03484702	Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Participants With Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03484702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03484702</a>	A7
666	NCT00574886	Idiotype Vaccine Following High-Dose Chemotherapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients With Lymphoma Who Had Failed Induction Chemotherapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574886">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574886</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
667	NCT04071366	A Study of Itacitinib for the Prevention of Cytokine Release Syndrome Induced by Immune Effector Cell Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071366</a>	A7
668	NCT02260804	To Compare Efficacy and Safety Between CT-P10 and Rituxan in Patients With Low Tumour Burden Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260804">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260804</a>	A1
669	NCT00002552	Chemotherapy Plus Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma, Hodgkin's Disease, or Multiple Myeloma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002552</a>	A7
670	NCT02966756	A Study of Venetoclax in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966756</a>	A7
671	NCT04008563	Bariatric Surgery for Fertility-Sparing Treatment of Atypical Hyperplasia and Grade 1 Cancer of the Endometrium; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008563">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008563</a>	A7
672	NCT00458731	Bevacizumab and Cediranib Maleate in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumor, Lymphoma, Intracranial Glioblastoma, Gliosarcoma or Anaplastic Astrocytoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458731</a>	A7
673	NCT03648372	A Study of TAK-981 in Participants With Relapsed/Refractory Solid Tumors or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648372</a>	A7
674	NCT01147393	Combination Veltuzumab and Fractionated 90Y- Epratuzumab Radioimmunotherapy in Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147393</a>	A3
675	NCT00008021	Monoclonal Antibody Therapy, Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008021</a>	A7
676	NCT00823524	Donor Natural Killer Cells After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00823524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00823524</a>	A7
677	NCT00293345	3-AP and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293345</a>	A7
678	NCT00899496	Laboratory Assay in Determining Cancer Resistance in Patients With Metastatic Cancer and in Healthy Participants; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899496</a>	A7
679	NCT00003962	Interleukin-2 Following Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003962</a>	A7
680	NCT00005985	Filgrastim and Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hodgkin's Lymphoma or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005985</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
681	NCT02791217	Identification of Hematological Malignancies and Therapy Predication Using microRNAs as a Diagnostic Tool; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791217</a>	A7
682	NCT00002989	Combination Chemotherapy With or Without Idarubicin and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Leukemia or Myelodysplastic Syndrome; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002989</a>	A7
683	NCT00082966	Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082966">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082966</a>	A7
684	NCT00118170	Sorafenib in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Non-Hodgkin's Lymphoma With or Without Impaired Liver or Kidney Function; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118170</a>	A7
685	NCT00521430	Donor Stem Cell Transplant After Conditioning Therapy in Treating Patients With Hematologic Cancer, Recurrent or Metastatic Solid Tumor, or Other Disease; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521430">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521430</a>	A7
686	NCT04464200	19(T2)28z1xx Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells in People With B-Cell Cancers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464200">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464200</a>	A7
687	NCT00008307	Combination Chemotherapy Followed by Donor Bone Marrow Transplant or Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Genetic Disorders; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008307">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008307</a>	A7
688	NCT00244855	Rituximab and Dexamethasone in Treating Patients With Low-Grade Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244855</a>	A4
689	NCT01329354	Rituximab and Autologous Effector Lymphocytes in Non-Hodgkin Follicular Lymphoma in Response to First Line Chemotherapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329354">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329354</a>	A3
690	NCT00087425	Bryostatins 1 and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087425">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087425</a>	A3
691	NCT00278161	Rituximab, Cyclophosphamide, and Pegfilgrastim in Treating Patients With Leukemia or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278161</a>	A4
692	NCT00390117	AT7519M in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00390117">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00390117</a>	A1
693	NCT00045500	UCN-01 and Prednisone in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045500</a>	A7
694	NCT00245037	Busulfan, Fludarabine, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245037</a>	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
695	NCT00003196	Low-Dose Total Body Irradiation and Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant Followed by Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Multiple Myeloma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003196</a>	A7
696	NCT00863369	Bortezomib and Gemcitabine in Treating Patients With Relapsed B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00863369">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00863369</a>	A7
697	NCT00006721	S0016 Combination Chemotherapy With Monoclonal Antibody Therapy in Newly Diagnosed Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006721</a>	A1
698	NCT01213095	Rituximab Maintenance Therapy for Marginal Zone B-cell Lymphoma (MZL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01213095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01213095</a>	A1
699	NCT01886859	Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886859</a>	A7
700	NCT03121677	Personalized Tumor Vaccine Strategy and PD-1 Blockade in Patients With Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121677">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121677</a>	A7
701	NCT01888952	Phase 0/1 Biomarker and Pharmacodynamic Study of Roflumilast in Patients With Advanced B-Cell Hematologic Malignancies (CTRC# 13-0013); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888952">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888952</a>	A3
702	NCT04842318	Rituximab Maintenance Treatment of Newly Diagnosed Follicular Lymphoma After BR or RCHOP or R2: a Multicenter Clinical Study; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04842318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04842318</a>	A7
703	NCT00002750	Melphalan in Patients With Neoplastic Meningitis; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002750">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002750</a>	A7
704	NCT00053768	Combination Chemotherapy Followed By Radiation Therapy in Treating Patients With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053768</a>	A4
705	NCT00006250	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage III or Stage IV Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006250</a>	A7
706	NCT00041288	Study Of Two Non-Myeloablative Stem Cell Transplant Strategies For Low-Grade Lymphoma And CLL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00041288">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00041288</a>	A7
707	NCT01769911	Genetically Modified Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With HIV-Associated Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769911</a>	A7
708	NCT00008216	Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008216">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008216</a>	A7
709	NCT03886649	Copanlisib in Combination With Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma.; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03886649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03886649</a>	A7



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
710	NCT00069966	Pixantrone, Cytarabine, Methylprednisolone, and Cisplatin in Treating Patients With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma in First Relapse; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069966">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069966</a>	A7
711	NCT00096005	Tanespimycin and Bortezomib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096005</a>	A7
712	NCT00002663	Biological Therapy in Treating Patients at High-Risk or With Lymphoma, Lymphoproliferative Disease, or Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002663</a>	A1
713	NCT00336843	Zevalin Plus BuCyE High-dose Therapy in B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00336843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00336843</a>	A4
714	NCT01597778	Double Cord Versus Haploidentical (BMT CTN 1101); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597778</a>	A4
715	NCT02904577	Indolent Non Follicular Lymphomas Prognostic Project; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02904577">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02904577</a>	A1
716	NCT03037645	Safety, PK, PD, and Antitumor Activity of Vecabrutinib (SNS-062) in B Lymphoid Cancers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03037645">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03037645</a>	A7
717	NCT00073944	BCX-1777 in Treating Patients With Refractory Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073944</a>	A7
718	NCT02520895	Immunological Repertoire in Patients With Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520895">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520895</a>	A7
719	NCT02384954	QUILT-3.002: ALT-803 in Patients With Relapse/Refractory iNHL in Conjunction With Rituximab; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384954">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384954</a>	A3
720	NCT01231269	Whole-body Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging for Staging and Treatment Prediction of Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231269">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231269</a>	A3
721	NCT00005021	Combination Chemotherapy With or Without Biological Therapy in Treating Patients With Refractory Solid Tumor or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005021</a>	A7
722	NCT02180711	Study of Acalabrutinib Alone or in Combination Therapy in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180711">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180711</a>	A7
723	NCT00238368	Fludeoxyglucose F 18 Positron Emission Tomography in Predicting Risk of Relapse in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma Who Are Undergoing Combination Chemotherapy With or Without Autologous Stem Cell or Bone Marrow Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238368</a>	A7
724	NCT00536601	High-Dose Chemotherapy With or Without Total-Body Irradiation Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536601">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536601</a>	A4

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
725	NCT00509691	Vaccine Therapy in Treating Patients Who Have Undergone a Donor Stem Cell Transplant and Have Cytomegalovirus Infection That Has Not Responded to Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509691</a>	A7
726	NCT01028716	Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01028716">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01028716</a>	A7
727	NCT00006251	Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total-Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant Followed by Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil, Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Hematopoietic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006251">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006251</a>	A7
728	NCT00002818	High-Dose Cytarabine Plus Deoxycytidine in Treating With Acute Myelogenous Leukemia or Other Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002818">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002818</a>	A7
729	NCT00002488	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Intermediate-Grade or High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Who Have Not Responded to Anthracycline-Containing Combination Chemotherapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002488">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002488</a>	A7
730	NCT04892433	Tissue Study in Patients Undergoing CAR-T Cell Therapy (CAR_21_01); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892433">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892433</a>	A7
731	NCT00014235	Fludarabine Phosphate and Total-Body Radiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant and Immunosuppression in Treating Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014235">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014235</a>	A7
732	NCT00054483	Bortezomib in Treating Patients With Advanced Cancer and Kidney Dysfunction; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054483</a>	A7
733	NCT01460940	A Phase II Trial of Panobinostat and Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460940</a>	A1
734	NCT00003396	Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003396">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003396</a>	A7
735	NCT00290706	A Phase I/II Trial of VELCADE & Gemcitabine for Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B- and T-cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290706</a>	A3
736	NCT00016172	ZD0473 and Doxorubicin in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016172">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016172</a>	A7
737	NCT03779113	An Open-label, Dose Escalation Trial to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of HMPL-523 in Patients With Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03779113">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03779113</a>	A7
738	NCT00003039	Flavopiridol in Treating Patients With Recurrent Intermediate-Grade or High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003039</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
739	NCT03610724	Phase II Open Label Trial to Determine Safety & Efficacy of Tisagenlecleucel in Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610724</a>	A7
740	NCT01954901	Hyperbaric Oxygen for Wagner II Diabetic Lower Extremity Ulcers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01954901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01954901</a>	A7
741	NCT00935597	Host Dendritic Cells in Allograft Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935597</a>	A7
742	NCT00020579	MS-275 in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020579">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020579</a>	A7
743	NCT01535924	Gemcitabine and Bendamustine in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01535924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01535924</a>	A1
744	NCT03410901	TLR9 Agonist SD-101, Anti-OX40 Antibody BMS 986178, and Radiation Therapy in Treating Patients With Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410901</a>	A7
745	NCT03734016	A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734016">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734016</a>	A7
746	NCT00134017	Combination Chemotherapy, Bone Marrow Transplant, and Post Transplant Cyclophosphamide for Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134017">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134017</a>	A1
747	NCT01254578	Lenalidomide After Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254578">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254578</a>	A7
748	NCT00646139	KX2-391 in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma That Did Not Respond to Treatment; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00646139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00646139</a>	A7
749	NCT00052442	10-Propargyl-10-Deazaaminopterin in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052442</a>	A3
750	NCT01998035	Romidepsin Plus Oral 5-Azacitidine in Relapsed/Refractory Lymphoid Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998035</a>	A3
751	NCT00002510	Chemotherapy and Radiation Therapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002510">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002510</a>	A7
752	NCT01446562	Y90 Ibritumomab Tiuxetan Post R-CHOP Chemotherapy for Advanced Stage Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446562</a>	A1
753	NCT04970901	A Study to Evaluate the Safety and Anti-cancer Activity of Loncastuximab Tesirine in Combination With Other Anti-cancer Agents in Participants With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (LOTIS 7); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04970901</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
754	NCT00255723	Combination Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255723</a>	A1
755	NCT02657447	Dosimetry Study of Betalutin for Treatment of Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma (LYMRIT-37-02); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657447">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657447</a>	A7
756	NCT00996359	Partially HLA-Matched Irradiated Allogeneic Cellular Therapy After Reduced Intensity Total Body Irradiation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996359</a>	A7
757	NCT01045928	Lenalidomide And Rituximab as Maintenance Therapy in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045928</a>	A7
758	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; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724021</a>	A1
759	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; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448201</a>	A3
760	NCT01947140	Pralatrexate + Romidepsin in Relapsed/Refractory Lymphoid Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947140</a>	A1
761	NCT03128359	High Dose Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft Versus Host Disease in Patients With Hematological Malignancies Undergoing Myeloablative or Reduced Intensity Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128359</a>	A1
762	NCT04278781	AG-120 in People With IDH1 Mutant Chondrosarcoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04278781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04278781</a>	A7
763	NCT00499811	Vorinostat in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Lymphoma and Liver Dysfunction; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499811">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499811</a>	A7
764	NCT00348985	PXD101 and Bortezomib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348985</a>	A7
765	NCT00891072	Gossypol, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891072">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891072</a>	A7
766	NCT00003451	Interleukin-12 Followed by Interferon Alfa in Treating Patients With Advanced Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003451</a>	A7
767	NCT00002471	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Acute B-Lymphoblastic Leukemia or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002471</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
768	NCT00075946	Rituximab in Treating Patients With Low Tumor Burden Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075946">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075946</a>	A1
769	NCT04018248	BR101801 in Adult Patients With Advanced Hematologic Malignancies( Phase I-II); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04018248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04018248</a>	A7
770	NCT02825836	Phase I/II, First in Human, Dose Escalation Trial of TL 895 in Subjects With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Relapsed/Refractory Small Lymphocytic Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825836</a>	A7
771	NCT04844086	RPM CD19-mbIL15-CAR-T Cells in Patient With Advanced Lymphoid Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844086</a>	A7
772	NCT01476787	Combined Rituximab and Lenalidomide Treatment for Untreated Patients With Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476787">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476787</a>	A1
773	NCT00036790	Motexafin Gadolinium and Doxorubicin in Treating Patients With Advanced Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036790</a>	A7
774	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; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755040</a>	A3
775	NCT03245021	Nivolumab Plus Rituximab in First-line Follicular Lymphoma gr 1-3A; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245021</a>	A7
776	NCT00769613	Emergency Use of Donor Lymphocytes in Treating Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant and Have Cytomegalovirus Infections; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769613</a>	A7
777	NCT00310167	Low-Dose Radiation Therapy in Treating Patients With Follicular or Marginal Zone Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310167">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310167</a>	A3
778	NCT00017381	Monoclonal Antibody Therapy and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017381</a>	A7
779	NCT00719849	Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematological Cancer or Other Disease; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719849">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719849</a>	A4
780	NCT05180825	Pediatric Low Grade Glioma - MEKinhibitor TRIal vs Chemotherapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05180825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05180825</a>	A7
781	NCT00003938	Liposomal Amphotericin B in Treating Granulocytopenia and Persistent Unexplained Fever in Cancer Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003938</a>	A7
782	NCT00769288	FAU in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769288">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769288</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
783	NCT00026182	Rituximab and Interleukin-12 in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00026182">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00026182</a>	A7
784	NCT00031941	CC-5013 in Treating Patients With Cancer That Has Not Responded to Previous Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031941</a>	A1
785	NCT00589563	Sirolimus, Tacrolimus, and Antithymocyte Globulin in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant For Hematological Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589563">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589563</a>	A1
786	NCT00354185	PXD101 and 17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354185</a>	A7
787	NCT00089271	17-DMAG in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089271">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089271</a>	A7
788	NCT00612716	Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Previously Treated Lymphoma, Multiple Myeloma, or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612716">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612716</a>	A4
789	NCT00077155	Cilengitide (EMD 121974) in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077155</a>	A7
790	NCT00004241	17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin in Treating Patients With Advanced Epithelial Cancer, Malignant Lymphoma, or Sarcoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004241">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004241</a>	A7
791	NCT00003970	Genetic Testing Plus Irinotecan in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003970</a>	A7
792	NCT02134262	Gene Therapy for B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Using CD19 CAR Gene Transduced T Lymphocytes; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134262">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134262</a>	A7
793	NCT00265837	Laboratory-Treated Donor Bone Marrow in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant for Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265837</a>	A7
794	NCT03147885	Selinexor Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced B Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147885">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147885</a>	A3
795	NCT01474681	Safety and Tolerability of HSC835 in Patients With Hematological Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474681">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474681</a>	A4
796	NCT00337194	SGN-30 and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337194</a>	A1
797	NCT00006220	Arsenic Trioxide With or Without Tretinoin in Treating Patients With Hematologic Cancer That Has Not Responded to Previous Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006220">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006220</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
798	NCT04435743	Efficacy and Safety of Lenalidomide With or Without Rituximab and Other Drugs in B-cell Non-Hodgkin's Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04435743">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04435743</a>	A7
799	NCT00101244	SB-715992 in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Hodgkin's or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101244">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101244</a>	A7
800	NCT04195633	Donor Stem Cell Transplant With Treosulfan, Fludarabine, and Total-Body Irradiation for the Treatment of Hematological Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04195633">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04195633</a>	A7
801	NCT01316744	Ketamine Hydrochloride and Best Pain Management in Treating Cancer Patients With Neuropathic Pain; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316744</a>	A7
802	NCT00060112	Oblimersen and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumor or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060112">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060112</a>	A7
803	NCT03612011	Efficacy of the Cosmetic Product "Onco-Repair" on Grade 2 Hand Foot Syndrome; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03612011">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03612011</a>	A7
804	NCT03424122	INCB050465 in Combination With Rituximab, Bendamustine and Rituximab, or Ibrutinib in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma (CITADEL-112); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424122">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424122</a>	A7
805	NCT00019708	Geldanamycin Analogue in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019708">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019708</a>	A7
806	NCT00098891	MS-275 and Isotretinoin in Treating Patients With Metastatic or Advanced Solid Tumors or Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098891">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098891</a>	A7
807	NCT00006373	Combination Chemotherapy Followed by Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma or Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006373">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006373</a>	A7
808	NCT00085449	Alemtuzumab Plus Fludarabine and Melphalan With or Without Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil, and Low-Dose Total-Body Irradiation Therapy Followed by Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085449">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085449</a>	A7
809	NCT00005639	Azacitidine Plus Phenylbutyrate in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors That Have Not Responded to Previous Treatment; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005639</a>	A3
810	NCT02005289	Phase II MOR00208 in Combination With Lenalidomide for Patients With Relapsed or Refractory CLL, SLL or PLL or Older Patients With Untreated CLL, SLL or PLL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005289</a>	A7
811	NCT00339963	Genome Expression in Lymphoma, Leukemia and Multiple Myeloma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00339963">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00339963</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
812	NCT04092270	A Study Combining the Peposertib (M3814) Pill With Standard Chemotherapy in Patients With Ovarian Cancer With an Expansion in High Grade Serous Ovarian Cancer and Low Grade Serous Ovarian Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04092270">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04092270</a>	A7
813	NCT04191187	Reduced Intensity Flu/Mel/TBI Conditioning for HAPLO HCT Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191187</a>	A7
814	NCT00003270	Chemotherapy, Radiation Therapy, and Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003270">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003270</a>	A1
815	NCT00005852	Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Severe Aplastic Anemia or Rejection of Previous Bone Marrow Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005852</a>	A7
816	NCT00049465	Standard Follow-up Compared With Extended Follow-up in Treating Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplantation for Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049465">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049465</a>	A7
817	NCT00003335	Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003335">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003335</a>	A4
818	NCT00577278	Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Rituximab, Indium In-111 Ibritumomab Tiuxetan, Fludarabine, Melphalan, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577278">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577278</a>	A7
819	NCT05169658	Mosunetuzumab With or Without Polatuzumab Vedotin and Obinutuzumab for the Treatment of Untreated Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05169658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05169658</a>	A7
820	NCT04985214	Assessment of the Quality of Life of Patients With Lymphomas Treated With Oral Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04985214">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04985214</a>	A7
821	NCT01164709	Nelfinavir Mesylate and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Progressive Advanced Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164709">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164709</a>	A7
822	NCT03534050	Neuropsychological and Oncological Outcomes in Grade 2 or 3 Glioma Patients Undergoing Postoperative Modern Radiotherapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534050">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534050</a>	A7
823	NCT02339922	Ixazomib Citrate and Rituximab in Treating Patients With Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339922</a>	A7
824	NCT03626259	Losartan/Amlodipine on Hemodynamics Parameters and Arterial Stiffness in Arterial Hypertension; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03626259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03626259</a>	A7
825	NCT00849654	Study of the Safety and Tolerability of PCI-32765 in Patients With Recurrent B Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849654</a>	A3



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
826	NCT00010192	Rituximab Plus Interleukin-2 in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010192">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010192</a>	A7
827	NCT00004058	12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate in Treating Patients With Hematologic Cancer or Bone Marrow Disorder; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004058</a>	A7
828	NCT03077828	Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03077828">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03077828</a>	A7
829	NCT00532259	CT-011 MAb in DLBCL Patients Following ASCT; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532259</a>	A1
830	NCT03570892	Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892</a>	A1
831	NCT00089141	Mycophenolate Mofetil (MMF) for Treatment of Chronic Graft-versus-host Disease (GVHD); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089141</a>	A3
832	NCT00005867	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005867">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005867</a>	A7
833	NCT02397083	Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System With or Without Everolimus in Treating Patients With Atypical Hyperplasia or Stage IA Grade 1 Endometrial Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397083">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397083</a>	A7
834	NCT01216683	Bendamustine Hydrochloride and Rituximab With or Without Bortezomib Followed by Rituximab With or Without Lenalidomide in Treating Patients With High-Risk Stage II, Stage III, or Stage IV Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216683</a>	A1
835	NCT00651716	T Cells in Predicting Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651716">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651716</a>	A7
836	NCT00723099	Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723099</a>	A4
837	NCT00720135	Fusion Protein Cytokine Therapy After Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720135</a>	A7
838	NCT00365287	Combination Chemotherapy and Total-Body Irradiation Before Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer, Metastatic Breast Cancer, or Kidney Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00365287">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00365287</a>	A7
839	NCT00003356	Rituximab Plus Interleukin-2 in Treating Patients With Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003356">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003356</a>	A7
840	NCT00504205	MP470 in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Solid Tumor or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00504205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00504205</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
841	NCT01939730	Rituximab + GM-CSF in Patients With Follicular B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939730">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939730</a>	A7
842	NCT01393756	Revlimid Dose 25 mg in Association With (R-CHOP) in the Treatment Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393756</a>	A1
843	NCT00006079	Eflornithine To Prevent Cervical Cancer in Patients With Cervical Intraepithelial Neoplasia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006079">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006079</a>	A7
844	NCT00002829	Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002829</a>	A7
845	NCT00722930	Consolidation Treatment With Y90-Ibritumomab Tiuxetan After R-CHOP Induction in High Risk Patients According to Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) With Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00722930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00722930</a>	A7
846	NCT04072458	A Clinical Trial of BP1002 in Patients With Advanced Lymphoid Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04072458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04072458</a>	A7
847	NCT00509184	Rituximab and Involved Field Radiotherapy in Early Stage Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509184">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509184</a>	A1
848	NCT00720876	Vorinostat and Rituximab in Treating Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720876">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720876</a>	A3
849	NCT00039156	BAY 59-8862 in Treating Patients With Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039156</a>	A7
850	NCT04745559	Optimizing Cellular and Humoral Immunity by Vaccinating With PCV13 Before and After CAR-T Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04745559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04745559</a>	A7
851	NCT00002759	Irinotecan Plus Cyclosporine and Phenobarbital in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002759">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002759</a>	A7
852	NCT02238522	Phase 1 Study Evaluating ZEN003365 in Relapsed/Refractory Lymphoproliferative Malignancies or Relapsed/Refractory AML; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02238522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02238522</a>	A7
853	NCT00072514	Gemcitabine Hydrochloride, Carboplatin, Dexamethasone, and Rituximab in Treating Patients With Previously Treated Lymphoid Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072514">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072514</a>	A3
854	NCT00004145	Chemotherapy Plus Biological Therapy Followed By Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004145</a>	A7
855	NCT00278421	Rituximab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278421">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278421</a>	A1
856	NCT00933335	Study of Safety and Efficacy of a Sequential Regimen Consisting of Three Cycles of Fludarabine Followed by Tositumomab and Iodine I 131 Tositumomab; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00933335">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00933335</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
857	NCT02451111	Rituximab With or Without Ibrutinib for Patients With Advanced Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451111</a>	A7
858	NCT00317785	Total-Body Irradiation and Cyclophosphamide in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer and Other Diseases; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317785">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317785</a>	A4
859	NCT05230680	Azacitidine-CHOP for Patients With Nodal T-cell Lymphoma With T-follicular Helper Phenotype (ACANTUS); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05230680">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05230680</a>	A7
860	NCT01026220	Combination Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026220">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026220</a>	A1
861	NCT00849147	Bone Marrow Transplant From Partially Matched Donors and Nonmyeloablative Conditioning for Blood Cancers (BMT CTN 0603); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849147">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849147</a>	A4
862	NCT03833180	A Study of Zilovertamab Vedotin (MK-2140) (VLS-101) in Participants With Hematologic Malignancies (MK-2140-001); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833180</a>	A7
863	NCT00003110	Bleomycin in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003110</a>	A7
864	NCT01889069	A Study to Evaluate Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Rituximab (MabThera/Rituxan) in Participants With Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) or Follicular Lymphoma (FL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889069">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889069</a>	A1
865	NCT04808336	Platelet Rich Plasma Injection Versus Surgical Fixation Procedure in Management of Spondylolisthesis grade 1.; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04808336">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04808336</a>	A7
866	NCT00864227	Evaluating the Safety and Effectiveness of an Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplant (BMT CTN 0604); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864227</a>	A4
867	NCT00132028	Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132028">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132028</a>	A3
868	NCT00827099	Umbilical Cord Blood (UCB) Transplant, Fludarabine, Melphalan, and Anti-thymocyte Globulin (ATG) in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00827099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00827099</a>	A4
869	NCT00891137	Safety Study of Human Myeloid Progenitor Cells (CLT-008) After Cord Blood Transplant for Hematologic Malignancy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891137</a>	A7
870	NCT03260855	Evaluation Study of Fear of Cancer Recurrence: Detection, Measure and Risk Factors in Lymphoma Survivorship; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260855</a>	A7
871	NCT01094860	Pharmacokinetic (PK) and Pharmacodynamic (PD) Study of Nelarabine in Patients With Relapsed/Refractory Lymphoid Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01094860">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01094860</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
872	NCT00787761	Early Administration of ATG Followed by Cyclophosphamide, Busulfan and Fludarabine Before a Donor Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787761</a>	A3
873	NCT03823365	Blinatumomab Expanded T-cells (BET) in Indolent Non-Hodgkin Lymphomas/Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823365">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823365</a>	A7
874	NCT03280394	Liquid Biopsy in Mature B-cell Tumors; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280394">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280394</a>	A7
875	NCT00725062	Donor T Cells in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725062">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725062</a>	A7
876	NCT00868608	Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) In Indolent Non-Hodgkins Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868608">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868608</a>	A3
877	NCT01680991	A Study of Obinutuzumab in Chinese Participants With CD20+ Malignant Disease; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01680991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01680991</a>	A4
878	NCT00881387	Rituximab, Gemcitabine, and Vinorelbine in Treating Patients With Hodgkin Lymphoma That Has Relapsed or Not Responded to Treatment; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881387">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881387</a>	A7
879	NCT00544115	Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer or Other Disorders; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544115">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544115</a>	A7
880	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; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193842">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193842</a>	A1
881	NCT00003816	Combination Chemotherapy and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Aplastic Anemia or Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003816">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003816</a>	A4
882	NCT00898612	Early Detection of Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898612">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898612</a>	A7
883	NCT00956475	Quality of Life in Younger Leukemia and Lymphoma Survivors; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00956475">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00956475</a>	A7
884	NCT00574496	Combination Chemotherapy Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or High-Risk Primary Refractory Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574496</a>	A7
885	NCT04795869	Brentuximab Vedotin and Pembrolizumab in Treating Patients With Recurrent Peripheral T-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795869">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795869</a>	A7
886	NCT00183976	Pegylated Liposomal Doxorubicin (Doxil) With Rituximab in Relapsed AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00183976">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00183976</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
887	NCT00165256	Wide Excision Alone as Treatment for Ductal Carcinoma in Situ of The Breast; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00165256">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00165256</a>	A1
888	NCT02898259	Lenalidomide, Ixazomib, and Rituximab as Front-Line Therapy for High Risk Indolent B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898259</a>	A1
889	NCT00490490	Study of Bexxar <Tositumomab> Combined With External Beam Radiation Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490490">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490490</a>	A3
890	NCT04464798	A Dose Finding and Safety Study of CC-220, Alone and in Combination With an Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464798">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464798</a>	A7
891	NCT01332968	A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Plus Chemotherapy in Comparison With Rituximab Plus Chemotherapy Followed by Obinutuzumab or Rituximab Maintenance in Patients With Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GALLIUM); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332968</a>	A1
892	NCT01987505	MabRella Study: A Study to Evaluate the Safety of Switching From Intravenous to Subcutaneous Administration of Rituximab During First-Line Treatment for Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987505</a>	A1
893	NCT00006760	Combination Chemotherapy in Treating Children With Refractory or Relapsed Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006760">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006760</a>	A7
894	NCT00290641	Chemotherapy and Total-Body Irradiation Followed by Donor Umbilical Cord Blood Transplant, Cyclosporine, and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290641">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290641</a>	A7
895	NCT00281879	Donor Stem Cell Transplant or Donor White Blood Cell Infusions in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281879">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281879</a>	A4
896	NCT00818961	Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818961</a>	A4
897	NCT00070304	Gemcitabine and Vinorelbine in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070304">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070304</a>	A3
898	NCT01739309	Study of LY2835219 for Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01739309">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01739309</a>	A1
899	NCT03869619	REal World Data in LYmphoma and Survival in Adults; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869619">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869619</a>	A7
900	NCT02494700	Ultra Low Dose Orbital Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I-IV Indolent B-cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494700">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494700</a>	A7
901	NCT00381940	Bortezomib, Ifosfamide, and Vinorelbine Tartrate in Treating Young Patients With Hodgkin's Lymphoma That is Recurrent or Did Not Respond to Previous Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381940</a>	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
902	NCT01852435	R-CEOP-90/R-CEOP-70 Versus R-CHOP-50 in the Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma and Follicular Lymphoma Grade 3B; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852435">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852435</a>	A4
903	NCT00301912	Busulfan and Fludarabine Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301912">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301912</a>	A7
904	NCT01163201	T-Regulatory Cell and CD3 Depleted Double Umbilical Cord Blood Transplantation in Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163201</a>	A7
905	NCT00357084	Methotrexate and Glucocorticoids in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Graft-Versus-Host Disease After Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357084">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357084</a>	A7
906	NCT00384111	Phase 3 Study of Zevalin Following R-CVP in Previously Untreated Patients With Follicular Non Hodgkin's Lymphoma (NHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00384111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00384111</a>	A1
907	NCT01361191	Early Treatment Stratification Based on PET Scan Response to Chemotherapy in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361191">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361191</a>	A7
908	NCT00006379	Non-Ablative Allo HSCT For Hematologic Malignancies or SAA; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006379</a>	A7
909	NCT00003615	Denileukin Diftitox in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003615">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003615</a>	A3
910	NCT00004061	Biological Therapy in Treating Patients Undergoing Radiation Therapy, Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation for Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004061</a>	A7
911	NCT00002765	Immunotoxin in Treating Patients With Leukemia or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002765">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002765</a>	A1
912	NCT00608517	Treatment of Single or Double Umbilical Cord Trans + Graft-versus-host Disease (GVHD) Prophylaxis w/ Tacrolimus & Mycophenolate Mofetil; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608517</a>	A4
913	NCT00003805	Prevention of Infection in Patients With Hematologic Cancer and Persistent Fever Caused by a Low White Blood Cell Count; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003805</a>	A7
914	NCT03213652	Ensartinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With ALK or ROS1 Genomic Alterations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213652">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213652</a>	A7
915	NCT01643603	Dasatinib for Immune Modulation After Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01643603">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01643603</a>	A7
916	NCT00290628	Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290628">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290628</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
917	NCT04434196	A Safety and Preliminary Efficacy Study of CC-99282 in Combination With Obinutuzumab in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04434196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04434196</a>	A7
918	NCT05025800	ALX148, Rituximab and Lenalidomide for the Treatment of Indolent and Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05025800">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05025800</a>	A7
919	NCT00445952	Natural History Study of Fungal Infections of the Blood in Patients With Cancer or in Patients Who Have Undergone a Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445952">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445952</a>	A7
920	NCT02274506	Infusion of Allogeneic, 3rd Party CD19-specific T Cells; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274506">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274506</a>	A7
921	NCT00993694	Methemoglobinemia in Young Patients With Hematologic Cancer or Aplastic Anemia Treated With Dapsone; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993694</a>	A7
922	NCT00619645	Donor Peripheral Stem Cell Transplant, Fludarabine, and Busulfan in Treating Patients With Hematologic Cancers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619645">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619645</a>	A3
923	NCT03169634	A Study Using Metaphyseal Cones Versus a Cemented Stem Construct in Revision TKR; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169634</a>	A7
924	NCT00859001	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Subsequent Treatment With the Zevalin (Ibritumomab Tiuxetan) Study in Patients With Follicular Grade I-II Lymphoma After 4 Cycles of Fludarabine-Mitoxantrone-Rituximab (FMR) Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00859001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00859001</a>	A1
925	NCT04628494	A Phase 3 Trial of Epcoritamab in R/R DLBCL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04628494">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04628494</a>	A7
926	NCT00941252	ITIC (Imiquimod Therapy in Cervical Intraepithelial Neoplasia)-Trial; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941252</a>	A1
927	NCT00005967	Tipifarnib in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005967">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005967</a>	A3
928	NCT01141712	Autologous Transplant in HIV Patients (BMT CTN 0803); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01141712">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01141712</a>	A1
929	NCT00006350	Mycophenolate Mofetil, Tacrolimus, Daclizumab, and Donor Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006350">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006350</a>	A7
930	NCT00003395	Arsenic Trioxide in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003395</a>	A7
931	NCT03151057	Idelalisib Post Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) in B Cell Derived Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151057</a>	A7
932	NCT00428285	Tolerability, Safety, & Efficacy of Argon Plasma Coagulation to Treat Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Positive Men; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428285</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
933	NCT00278408	Rituximab and Combination Chemotherapy With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278408</a>	A7
934	NCT01973387	A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) Versus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Leukemia/Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973387">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973387</a>	A1
935	NCT00453206	Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Diseases; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00453206">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00453206</a>	A4
936	NCT00003280	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Follicular or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003280">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003280</a>	A4
937	NCT00005988	Bone Marrow Transplantation With Specially Treated Bone Marrow in Treating Patients With Hematologic Cancer That Have Not Responded to Previous Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005988</a>	A7
938	NCT00900120	Collecting and Storing Blood Samples From Patients With Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900120</a>	A7
939	NCT00750009	Personalized Information or Basic Information in Helping Patients Make Decisions About Participating in a Clinical Trial; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00750009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00750009</a>	A7
940	NCT00003341	Epoetin Alfa in Treating Anemia in Patients With Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Multiple Myeloma and Anemia Caused By Chemotherapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003341">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003341</a>	A7
941	NCT01077440	Presence of Donor-Derived DNA in Semen Samples From Cancer Survivors Who Underwent Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077440">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077440</a>	A7
942	NCT00946283	Lactobacillus in Preventing Infection in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer or Myelodysplastic Syndrome; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946283</a>	A7
943	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; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255684</a>	A4
944	NCT00900068	Blood Samples From Patients on a Clinical Trial to CINV During HSCT; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900068">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900068</a>	A7
945	NCT01137643	Tissue, Blood, and Body Fluid Sample Collection From Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137643">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137643</a>	A7
946	NCT01116232	Sirolimus, Tacrolimus, Thymoglobulin and Rituximab as Graft-versus-Host-Disease Prophylaxis in Patients Undergoing Haploidentical and HLA Partially Matched Donor Hematopoietic Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116232">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116232</a>	A4



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
947	NCT01137825	Registry of Older Patients With Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137825</a>	A7
948	NCT00010283	Beclomethasone in Treating Patients With Graft-Versus-Host Disease of the Esophagus, Stomach, Small Intestine, or Colon; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010283</a>	A7
949	NCT01101412	Antimicrobial Solution or Saline Solution in Maintaining Catheter Patency and Preventing Catheter-Related Blood Infections in Patients With Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101412">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101412</a>	A7
950	NCT00806767	Fludarabine, Busulfan, and Antilymphocyte Globulin Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Older Patients With Hematological Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00806767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00806767</a>	A7
951	NCT00003408	Biological Therapy Following Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003408</a>	A7
952	NCT00935090	3'-Deoxy-3'-[18F] Fluorothymidine PET Imaging in Patients With Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935090">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935090</a>	A7
953	NCT00952185	Influenza Vaccine in Preventing Flu in Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplant and in Healthy Volunteers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952185</a>	A7
954	NCT00295997	Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer, Metastatic Kidney Cancer, or Aplastic Anemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295997</a>	A7
955	NCT03084081	An Innovative Treatment for Cervical Precancer (UH3); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03084081">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03084081</a>	A7
956	NCT00899951	Studying Fentanyl in Patients With Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899951">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899951</a>	A7
957	NCT00005805	St. John's Wort in Relieving Fatigue in Patients Undergoing Chemotherapy or Hormone Therapy for Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005805</a>	A7
958	NCT02168140	CPI-613 and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168140</a>	A7
959	NCT03314974	Myeloablative Allo HSCT With Related or Unrelated Donor for Heme Disorders; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314974</a>	A7
960	NCT00719563	American Ginseng in Treating Patients With Fatigue Caused by Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719563">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719563</a>	A1
961	NCT00666211	Opioid Titration Order Sheet or Standard Care in Treating Patients With Cancer Pain; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666211</a>	A4
962	NCT00782379	Combination Chemotherapy, Donor Stem Cell Transplant, Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782379</a>	A4

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
963	NCT00052936	Combination Chemotherapy With or Without Rituximab in Treating Older Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052936</a>	A1
964	NCT00004232	Bone Marrow and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004232">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004232</a>	A7
965	NCT00293384	Aprepitant, Granisetron, & Dexamethasone in Preventing Nausea & Vomiting in Pts. Receiving Cyclophosphamide Before a Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293384</a>	A3
966	NCT00253552	G-CSF-Treated Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Hematologic Disorders; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253552</a>	A7
967	NCT00324324	Moxifloxacin in Preventing Bacterial Infections in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324324</a>	A7
968	NCT00964821	Flu Vaccine in Preventing Influenza Infection in Healthy Volunteers and in Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964821">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964821</a>	A7
969	NCT00376922	Music in Reducing Anxiety and Pain in Adult Patients Undergoing Bone Marrow Biopsy for Hematologic Cancers or Other Diseases; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376922</a>	A7
970	NCT00096096	Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients With Advanced Hematologic Cancer Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096096</a>	A7
971	NCT00951626	A Standardized Nursing Intervention Protocol for HCT Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951626</a>	A7
972	NCT00089037	Sirolimus, Tacrolimus, and Methotrexate in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Cancer Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089037</a>	A7
973	NCT00109993	Campath-1H + FK506 and Methylprednisolone for GVHD; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109993">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109993</a>	A7
974	NCT00003107	Interleukin-12 in Treating Patients With Hematologic Cancers or Solid Tumors; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003107</a>	A7
975	NCT00813501	Immunologic Diagnostic Blood Test in Predicting Side-Effects in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer or Other Diseases; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813501</a>	A7
976	NCT00082654	Study of the Emotional Needs of Caregivers of Stem Cell Transplantation Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082654</a>	A7
977	NCT00006083	Dalteparin to Prevent Complications in Cancer Patients Receiving Chemotherapy Through a Catheter; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006083">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006083</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
978	NCT00054327	Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054327">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054327</a>	A4
979	NCT00062231	Moxifloxacin Compared With Ciprofloxacin/Amoxicillin in Treating Fever and Neutropenia in Patients With Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062231</a>	A3
980	NCT00020865	Levofloxacin Compared With Cefepime in Treating Cancer Patients With Fever and Neutropenia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020865">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020865</a>	A7
981	NCT00726830	Methadone, Morphine, or Oxycodone in Treating Pain in Patients With Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726830</a>	A3
982	NCT00716911	Measuring Changes in Blood in Patients at High Risk of Cytomegalovirus Infection After Undergoing Donor Bone Marrow Transplant or Peripheral Blood Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716911</a>	A7
983	NCT00008164	Umbilical Cord Blood and Placental Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Aplastic Anemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008164</a>	A7
984	NCT00004258	EMD 121974 in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004258</a>	A7
985	NCT00003331	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003331</a>	A7
986	NCT00004036	Combination Chemotherapy Plus Amifostine in Treating Patients With Advanced Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004036</a>	A7
987	NCT00003082	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Advanced Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003082</a>	A7
988	NCT00003687	Treatment for Chronic Pain in Patients With Advanced Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003687</a>	A3
989	NCT00002521	Combination Chemotherapy and Bone Marrow and/or Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002521">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002521</a>	A7
990	NCT00042900	Pyroxamide in Treating Patients With Advanced Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042900">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042900</a>	A7
991	NCT00611351	Busulfan, Cyclophosphamide, and Antithymocyte Globulin Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611351">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611351</a>	A4
992	NCT00439361	Velcade Plus ICE for Patients With Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439361">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439361</a>	A7
993	NCT04195555	Ivosidenib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors, Lymphoma, or Histiocytic Disorders With IDH1 Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04195555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04195555</a>	A7
994	NCT02042391	Risk-stratified Sequential Treatment of Post-transplant Lymphoproliferative Disease (PTLD) With Rituximab SC and	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Immunochemotherapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042391</a>	
995	NCT00031759	Imiquimod in Preventing Cervical Cancer in Women With Cervical Neoplasia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031759">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031759</a>	A1
996	NCT03980171	Study of Lenalidomide, Venetoclax and Obinutuzumab in Patients With Treatment-Na <sup>+</sup> ve Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980171">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980171</a>	A7
997	NCT00006252	Fludarabine and Cyclophosphamide Followed by Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Leukemia or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006252</a>	A7
998	NCT00281814	Caregiver Support in the Coping of Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281814</a>	A7
999	NCT00281801	Caregiver Support in the Quality of Life of Patients Who Are Undergoing Donor Bone Marrow Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281801">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281801</a>	A7
1000	NCT00378781	Heparin or M-EDTA in Preventing Catheter-Related Infections and Blockages in Patients at High Risk for a Catheter-Related Infection; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378781</a>	A7
1001	NCT00006042	Cyclophosphamide Plus Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006042">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006042</a>	A1
1002	NCT00957736	Chronic Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957736">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957736</a>	A7
1003	NCT00053157	Sargramostim in Reducing Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation for Hematologic Cancer or Aplastic Anemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053157</a>	A7
1004	NCT00949052	Genetic Susceptibility and Risk of Second Cancers in Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplant for Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949052</a>	A7
1005	NCT00006348	Ondansetron in Treating Patients With Advanced Cancer and Chronic Nausea and Vomiting Not Caused by Cancer Treatment; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006348">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006348</a>	A7
1006	NCT00026429	Denileukin Diftitox in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00026429">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00026429</a>	A7
1007	NCT00538850	Fentanyl Sublingual Spray in Treating Patients With Breakthrough Cancer Pain; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538850</a>	A3
1008	NCT00002980	Decitabine in Treating Patients With Melanoma or Other Advanced Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002980">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002980</a>	A7
1009	NCT00110045	Caspofungin Acetate in Treating Aspergillosis in Patients With Hematologic Cancer or in Patients Who Have Undergone a Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110045</a>	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1010	NCT00424242	Pemetrexed Disodium in the Cerebrospinal Fluid of Patients With Leptomeningeal Metastases; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424242</a>	A7
1011	NCT00002504	Interleukin-2 Plus Interferon Alfa in Treating Adults With Metastatic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002504</a>	A7
1012	NCT00003883	Itraconazole Compared With Fluconazole to Prevent Infections in Patients Undergoing Peripheral Stem Cell or Bone Marrow Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003883">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003883</a>	A7
1013	NCT00014391	Ribavirin With or Without Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients Who Develop RSV Pneumonia Following Peripheral Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014391</a>	A7
1014	NCT00004230	Captopril in Treating Patients Undergoing Bone Marrow or Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004230">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004230</a>	A7
1015	NCT00445731	A Structured Walking Program or Standard Therapy in Cancer Patients Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445731</a>	A7
1016	NCT00079222	Voriconazole Compared With Itraconazole in Preventing Fungal Infections in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079222</a>	A7
1017	NCT00008359	Caspofungin Acetate Compared With Amphotericin B Liposomal in Treating Patients With Persistent Fever and Neutropenia Following Cancer Treatment; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008359</a>	A3
1018	NCT00045292	Valacyclovir in Preventing Cytomegalovirus Infection in Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045292">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045292</a>	A7
1019	NCT04883957	Study of BGB-11417 in Adult Participants With Mature B-cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04883957">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04883957</a>	A7
1020	NCT00301951	Low-Dose Fludarabine, Busulfan, and Anti-Thymocyte Globulin Followed By Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301951">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301951</a>	A7
1021	NCT00248547	Aprepitant in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Who Are Undergoing a Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248547</a>	A3
1022	NCT00004084	Radiolabeled Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Lymphoma or Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004084">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004084</a>	A7
1023	NCT00305851	Music Therapy or Book Discussion in Improving Quality of Life in Young Patients Undergoing Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00305851">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00305851</a>	A7
1024	NCT04234048	Phase 1 Trial of ST-001 nanoFenretinide in Relapsed/Refractory T-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234048</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1025	NCT00060021	Acupuncture in Treating Mucositis-Related Pain Caused by Chemotherapy in Patients Undergoing Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060021</a>	A7
1026	NCT00060372	Ipilimumab After Allogeneic Stem Cell Transplant in Treating Patients With Persistent or Progressive Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060372</a>	A3
1027	NCT02012088	Clinical Trial to Evaluate R-COMP Versus R-CHOP in Newly Diagnosed Patients With Non-localised Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)/Follicular Lymphoma Grade IIIb; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012088">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012088</a>	A1
1028	NCT01609816	Dasatinib for Modulating Immune System After Autologous Stem Cell Transplants for Multiple Myeloma, Non-Hodgkin, or Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609816">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609816</a>	A7
1029	NCT00045006	Suberoylanilide Hydroxamic Acid in Treating Patients With Advanced Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045006</a>	A7
1030	NCT03622788	Cytokine-Treated Veto Cells in Treating Patients With Hematologic Malignancies Following Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03622788">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03622788</a>	A7
1031	NCT00003538	Prevention of Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003538">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003538</a>	A7
1032	NCT00027937	Combination Chemotherapy, Peripheral Stem Cell Transplantation, and Biological Therapy in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027937</a>	A7
1033	NCT00742027	Phase II Study of Oral Panobinostat in Adult Participants With Relapsed/Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742027</a>	A3
1034	NCT00387959	Chemotherapy, Radiation Therapy, Rituximab, and Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387959</a>	A4
1035	NCT04663347	Safety and Efficacy Trial of Epcoritamab Combinations in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04663347">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04663347</a>	A7
1036	NCT00697346	Study of MLN8237 in Participants With Advanced Hematological Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697346</a>	A3
1037	NCT00004114	Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004114</a>	A7
1038	NCT00846742	Combination Chemotherapy With or Without Radiation Therapy in Treating Young Patients With Favorable-Risk Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00846742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00846742</a>	A1
1039	NCT03133221	1630GCC: Zydlig Maintenance in B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma After Autologous Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133221">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133221</a>	A7
1040	NCT00006098	PS-341 in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006098</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1041	NCT00558220	R-MegaCHOP-ESHAP-BEAM in Patients With High-Risk Aggressive B-Cell Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558220">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558220</a>	A7
1042	NCT00005579	Dolastatin 10 in Treating Patients With Indolent Lymphoma, Waldenstrom's Macroglobulinemia, or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005579">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005579</a>	A7
1043	NCT00002553	Chemotherapy Plus Radiation Therapy and Biological Therapy in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002553">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002553</a>	A7
1044	NCT02991898	Adoptive TReg Cell for Suppression of aGVHD After UCB HSCT for Heme Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991898</a>	A3
1045	NCT05040555	R-CDOP Regimen in the Treatment of Newly Diagnosed Non-Hodgkin's Lymphoma With High Tumor Burden; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05040555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05040555</a>	A7
1046	NCT00238433	Busulfan, Melphalan, and Thiotepa in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin's or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238433">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238433</a>	A4
1047	NCT02722668	UCB Transplant for Hematological Diseases Using a Non Myeloablative Prep; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722668">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722668</a>	A7
1048	NCT00784927	Lenalidomide, Rituximab, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Untreated Low-Grade Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784927">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784927</a>	A1
1049	NCT00027560	Melphalan, Fludarabine, and Alemtuzumab Followed by Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027560</a>	A4
1050	NCT00005854	Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005854">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005854</a>	A7
1051	NCT00004239	506U78 in Treating Patients With Hematologic Cancer and Kidney or Liver Impairment; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004239">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004239</a>	A7
1052	NCT00053989	NMA Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant in Hematologic Cancer/Disorders; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053989</a>	A4
1053	NCT00177554	Phase II Trial of CHOP-R Followed by Zevalin and Rituxan in Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00177554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00177554</a>	A1
1054	NCT03817853	An Open-Label, Single Arm Study of Obinutuzumab Short Duration Infusion in Patients With Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03817853">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03817853</a>	A1
1055	NCT02213263	A Study Of PF-05280586 (Rituximab-Pfizer) Or MabThera® (Rituximab-EU) For The First-Line Treatment Of Patients With CD20-Positive, Low Tumor Burden, Follicular Lymphoma	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		(REFLECTIONS B328-06); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213263</a>	
1056	NCT00992446	Bortezomib and Vorinostat as Maintenance Therapy After Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992446">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992446</a>	A3
1057	NCT00770419	Perceptions of Burden in Patients With Late-Stage Cancer and Their Caregivers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770419</a>	A7
1058	NCT02700022	A Phase I Study of Alisertib + R-EPOCH for Treatment of Myc-Positive Aggressive B-cell Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700022</a>	A7
1059	NCT00005092	Chemotherapy, Radiation Therapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005092">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005092</a>	A7
1060	NCT00068523	Ultraviolet-B Light Therapy and Allogeneic Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068523</a>	A7
1061	NCT00005634	Suberoylanilide Hydroxamic Acid in Treating Patients With Advanced Solid Tumors That Have Not Responded to Previous Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005634</a>	A7
1062	NCT00423826	Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Disease; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423826">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423826</a>	A7
1063	NCT02877082	Tacrolimus, Bortezomib, & Thymoglobulin in Preventing Low Toxicity GVHD in Donor Blood Stem Cell Transplant Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877082</a>	A3
1064	NCT00080925	T-Cell-Depleted Allogeneic Stem Cell Transplantation After Immunoablative Induction Chemotherapy and Reduced-Intensity Transplantation Conditioning in Treating Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080925">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080925</a>	A7
1065	NCT00064311	Ravuconazole in Preventing Fungal Infections in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064311</a>	A7
1066	NCT00740467	Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematological Cancer or Other Disorders; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740467">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740467</a>	A7
1067	NCT01307605	Rituximab With or Without Lenalidomide in Treating Patients With Previously Untreated Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01307605">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01307605</a>	A1
1068	NCT00513474	Rasburicase in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Cancer or Other Disease Undergoing Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513474</a>	A4
1069	NCT03493217	A Study to Evaluate ICP-022 in Patients With CLL/ SLL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493217</a>	A7



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1070	NCT00004157	Interleukin-11 Plus Filgrastim Prior to Peripheral Stem Cell Transplantation in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma, Hodgkin's Disease, Breast Cancer, or Other Solid Tumors; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004157</a>	A7
1071	NCT04284774	Tipifarnib for the Treatment of Advanced Solid Tumors, Lymphoma, or Histiocytic Disorders With HRAS Gene Alterations, a Pediatric MATCH Treatment Trial; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04284774">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04284774</a>	A7
1072	NCT00002502	Combination Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Leukemia or Myelodysplastic Syndrome; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002502">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002502</a>	A7
1073	NCT00598169	Bortezomib, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide, With or Without Rituximab, in Treating Patients With Relapsed or Refractory AIDS-Related Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598169">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598169</a>	A1
1074	NCT01273090	Imetelstat Sodium in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273090">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273090</a>	A7
1075	NCT00026351	Pentostatin and Rituximab in Treating Patients With Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00026351">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00026351</a>	A7
1076	NCT01124526	Efficacy Response Duration and Toxicity of Rituximab, Fludarabine, and Cyclophosphamide (RFC) as 1st Line Treatment and Rituximab (R) in Maintenance Treatment in Follicular Non Hodgkin (FNH) Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124526</a>	A7
1077	NCT00800150	Total Marrow and Total Lymph Node Irradiation, Fludarabine, and Melphalan Followed By Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Hematological Cancer That Has Not Responded to Treatment; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800150">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800150</a>	A7
1078	NCT00003289	UCN-01 in Treating Patients With Advanced Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003289</a>	A7
1079	NCT00569309	Immune Reconstitution After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transpl for High-Risk Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569309">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569309</a>	A4
1080	NCT00062140	Total-Body Irradiation, Cyclophosphamide, and Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062140</a>	A7
1081	NCT02343536	A Phase 1, Open-label Trial of Oral Azacitidine (CC-486) Plus RCHOP in Subjects With Large B-Cell Lymphoma or Follicular Lymphoma or Transformed Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343536</a>	A1
1082	NCT00004107	Radiolabeled Monoclonal Antibody Therapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Lymphoma or Waldenstrom's Macroglobulinemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004107</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1083	NCT00042822	FR901228 in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome, Acute Myeloid Leukemia, or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042822</a>	A7
1084	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; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00425802">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00425802</a>	A4
1085	NCT00003402	Peripheral Stem Cell Transplantation Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003402</a>	A7
1086	NCT00904514	Study of Previously Collected and Stored Tissue Samples From Patients Previously Enrolled in a Completed National Cancer Institute Clinical Trial; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00904514">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00904514</a>	A7
1087	NCT00003166	Bryostatín and Vincristine in B-Cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003166">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003166</a>	A7
1088	NCT00003163	Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma or Other B-cell Cancers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003163</a>	A7
1089	NCT00002657	SWOG-9239 Reduction of Immunosuppression Plus Interferon Alfa and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Malignant Tumors That Develop After Organ Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002657</a>	A1
1090	NCT00562380	AMG-479 in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562380">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562380</a>	A7
1091	NCT00661999	Darbepoetin Alfa With or Without Iron in Treating Anemia Caused By Chemotherapy in Patients With Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661999</a>	A3
1092	NCT00416624	Epoetin Alfa or Darbepoetin Alfa in Treating Patients With Anemia Caused by Chemotherapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416624</a>	A3
1093	NCT00255749	Epoetin Alfa in Treating Patients With Anemia Who Are Undergoing Chemotherapy for Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255749">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255749</a>	A3
1094	NCT00003398	Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003398">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003398</a>	A7
1095	NCT00482716	Epoetin Alfa or Epoetin Beta With or Without Iron Infusion in Treating Anemia in Patients With Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482716">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482716</a>	A7
1096	NCT00003874	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Lymphoma or Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003874">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003874</a>	A7
1097	NCT03715309	R2 in the Treatment of Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715309">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715309</a>	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1098	NCT00901615	Lenalidomide and R-CHOP in B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901615">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901615</a>	A4
1099	NCT00004132	Growth Factor to Prevent Oral Mucositis in Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004132</a>	A7
1100	NCT03010982	Open-Label, Multi-Center, Two-Part, Ph1 Study to Characterize the PKs of an Intravenous Micro-Dose of [14C]-Tazemetostat (EPZ 6438) and the ADME of an Oral [14C]-Labeled Dose of Tazemetostat in Subjects With B-Cell Lymphomas or Adv Solid Tumors; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010982</a>	A7
1101	NCT00006362	PS-341 in Treating Patients With Advanced Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006362">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006362</a>	A7
1102	NCT04799275	Testing CC-486 (Oral Azacitidine) Plus the Standard Drug Therapy in Patients 75 Years or Older With Newly Diagnosed Diffuse Large B Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04799275">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04799275</a>	A7
1103	NCT00070382	Darbepoetin Alfa Compared With Epoetin Alfa in Treating Anemia in Patients Receiving Chemotherapy for Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070382">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070382</a>	A3
1104	NCT00003863	Diagnostic Study of Patients With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003863">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003863</a>	A7
1105	NCT00049296	Thalidomide and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049296">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049296</a>	A3
1106	NCT00004904	Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004904</a>	A7
1107	NCT00416312	Iodine I 131 Tositumomab or Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416312</a>	A4
1108	NCT00006019	Phenylbutyrate Plus Azacitidine in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplasia, Non-Hodgkin's Lymphoma, Multiple Myeloma, Non-small Cell Lung Cancer, or Prostate Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006019</a>	A7
1109	NCT00801281	First-line R-CVP vs R-CHOP Induction Immunochemotherapy for Indolent Lymphoma and R Maintenance.; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801281">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801281</a>	A1
1110	NCT00004260	Interleukin-12 Plus Rituximab in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004260</a>	A3
1111	NCT01303887	A Trial Looking at Rituximab and Chemotherapy as a Treatment for Follicular Lymphoma in Elderly Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01303887">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01303887</a>	A7
1112	NCT00007839	Beta Alethine in Treating Patients With Low-Grade Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007839">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007839</a>	A7
1113	NCT00003337	Radiolabeled Monoclonal Antibody in the Detection and Staging of Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003337</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1114	NCT00002673	Immunotherapy in Treating Patients Who Are Undergoing Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002673</a>	A7
1115	NCT00003338	Monoclonal Antibodies in Detecting Residual Disease in Patients Who Have Been Treated for Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003338</a>	A7
1116	NCT04804254	Study to Evaluate Adverse Events, Change in Disease Activity, Movement of Oral ABBV-623 and ABBV-992 Tablets in the Body of Adult Participants With B-cell Cancers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04804254">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04804254</a>	A7
1117	NCT00816413	Donor Stem Cell Transplant, Pentostatin, and Total-Body Irradiation in Treating Patients With Hematological Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816413">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816413</a>	A7
1118	NCT00047164	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Lymphoma or Colon Cancer That Has Not Responded to Vaccine Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00047164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00047164</a>	A7
1119	NCT00897923	Imaging of Radiolabeled White Blood Cells in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897923">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897923</a>	A7
1120	NCT00054236	Combination Chemotherapy Followed By Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Severe Aplastic Anemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054236</a>	A7
1121	NCT00006340	Ganciclovir Plus Arginine Butyrate in Treating Patients With Cancer or Lymphoproliferative Disorders Associated With the Epstein Barr Virus; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006340">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006340</a>	A1
1122	NCT00445497	Early Hospital Discharge or Standard Inpatient Care in Cancer Patients Receiving Antibiotics for Febrile Neutropenia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445497">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445497</a>	A7
1123	NCT00712556	PET Study in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00712556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00712556</a>	A7
1124	NCT03740529	A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740529</a>	A3
1125	NCT00006225	Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Breast Cancer or Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006225">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006225</a>	A7
1126	NCT00005824	Chemotherapy Followed By Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent or Refractory AIDS-Related Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005824">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005824</a>	A1
1127	NCT03035331	Dendritic Cell Therapy, Cryosurgery, and Pembrolizumab in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035331</a>	A7
1128	NCT00641381	Carmustine, Etoposide, Cyclophosphamide, and Stem Cell Transplant in Treating Patients With HIV-Associated Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641381</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1129	NCT01650701	A Phase 3 Open Label Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Rituximab Plus Lenalidomide (CC-5013) Versus Rituximab Plus Chemotherapy Followed by Rituximab in Subjects With Previously Untreated Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650701">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650701</a>	A1
1130	NCT05140616	Study of Chidamide for Steroid-resistant/Steroid-dependent Severe cGVHD; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05140616">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05140616</a>	A7
1131	NCT00003425	Phase I/II Study of Escalating-Dose Melphalan w/Autologous SCS & Amifostine Cytoprotect; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003425">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003425</a>	A4
1132	NCT00088868	17-Dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-DMAG) in Treating Patients With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00088868">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00088868</a>	A3
1133	NCT00005590	Levofloxacin to Prevent Infection Following Chemotherapy in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005590">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005590</a>	A3
1134	NCT00014482	Music Therapy to Ease Pain and Emotional Distress in Patients With Hematologic Cancer Who Are Undergoing High-Dose Therapy and Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014482">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014482</a>	A7
1135	NCT00002946	Penclomedine in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002946">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002946</a>	A7
1136	NCT00255710	Cyclophosphamide and/or Mycophenolate Mofetil With or Without Tacrolimus in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255710">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255710</a>	A7
1137	NCT00734890	Vandetanib and Bevacizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734890</a>	A3
1138	NCT00443976	Aurora Kinase Inhibitor AT9283 in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00443976">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00443976</a>	A3
1139	NCT00637637	External-Beam Radiation Therapy With or Without Indinavir and Ritonavir in Treating Patients With Brain Metastases; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637637">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637637</a>	A7
1140	NCT00003658	Pentostatin, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Other B-cell Cancers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003658</a>	A7
1141	NCT00295880	Donor Umbilical Cord Blood Transplant By Injection Into the Bone Marrow in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295880</a>	A1
1142	NCT00002956	Immunotherapy for Lymphoproliferative Diseases Associated With Epstein-Barr Virus in Patients Who Have Undergone Organ Transplants; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002956</a>	A7
1143	NCT00024115	BL22 Immunotoxin in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00024115">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00024115</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1144	NCT03906578	Effects of a Probiotic in Hypertension; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03906578">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03906578</a>	A7
1145	NCT00719888	Umbilical Cord Blood Transplant, Cyclophosphamide, Fludarabine, and Total-Body Irradiation in Treating Patients With Hematologic Disease; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719888">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719888</a>	A7
1146	NCT00002625	Topotecan and Radiation Therapy in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002625</a>	A3
1147	NCT02113800	Safety and Tolerability of Everolimus as Second-line Treatment in Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma / Neuroendocrine Carcinoma G3 (WHO 2010) and Neuroendocrine Tumor G3 - an Investigator Initiated Phase II Study; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113800">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113800</a>	A7
1148	NCT00003368	Irinotecan in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma Who Have Abnormal Liver or Kidney Function or Who Have Received Radiation Therapy to the Pelvis; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003368</a>	A1
1149	NCT00023816	Carbendazim in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023816">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023816</a>	A7
1150	NCT00536978	Natural Killer (NK) Cell Aback After Allogeneic Stem Cell Transplant With Campath-IH Plus Chemorx for Patients With Lymphoid Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536978</a>	A4
1151	NCT00352443	S0528 Lapatinib and Everolimus in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00352443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00352443</a>	A7
1152	NCT05207670	A Study Evaluating the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Mosunetuzumab Monotherapy in Participants With Select B-Cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05207670">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05207670</a>	A7
1153	NCT00003116	High-Dose Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003116</a>	A7
1154	NCT00005804	Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005804">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005804</a>	A7
1155	NCT00470405	Pemetrexed and Oxaliplatin in Treating Patients With Metastatic Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470405</a>	A3
1156	NCT00324597	AMG 706 and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324597</a>	A7
1157	NCT00004002	PS-341 in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004002">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004002</a>	A3
1158	NCT00060255	High-Dose Chemotherapy, Total-Body Irradiation, and Autologous Stem Cell Transplantation or Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060255">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060255</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1159	NCT02213913	Lenalidomide and Combination Chemotherapy (DA-EPOCH-R) in Treating Patients With MYC-Associated B-Cell Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213913</a>	A7
1160	NCT00274794	VP and G-CSF With or Without Rituximab in Autologous Peripheral Stem Cell Transplant For NHL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274794">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274794</a>	A4
1161	NCT00025129	VNP40101M in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025129">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025129</a>	A7
1162	NCT00003567	Gene Therapy and Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003567</a>	A7
1163	NCT00659568	Metformin and Temezirolimus in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumor or Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659568</a>	A7
1164	NCT00080886	Rituximab and Carmustine, Cytarabine, Etoposide, and Melphalan Followed By Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080886">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080886</a>	A7
1165	NCT00003661	Chemotherapy, Radiation Therapy, and Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003661">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003661</a>	A7
1166	NCT02464228	Investigation of Tipifarnib in Treatment of Subjects With PTCL That Have Not Responded to Standard Therapy.; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02464228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02464228</a>	A7
1167	NCT00546377	Pentostatin, Cyclophosphamide, Rituximab, and Mitoxantrone in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546377">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546377</a>	A3
1168	NCT00005998	Peripheral Stem Cell Transplantation With Specially Treated Stem Cells in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma or Hodgkin's Disease; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005998</a>	A7
1169	NCT00005993	Biological Therapies Following Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma, Hodgkin's Disease, or Advanced Breast Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005993">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005993</a>	A7
1170	NCT04947618	Efficacy of Patient Management for Lymphoma Diagnosed at Nimes University Hospital From 1999 to 2018. DVR-Lym-Nim; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04947618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04947618</a>	A7
1171	NCT00691015	Sirolimus, Tacrolimus, and Antithymocyte Globulin in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Cancer Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691015">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691015</a>	A4
1172	NCT00006039	Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Advanced Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006039</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1173	NCT00896662	Analysis of Dendritic Phenotype and Function of Patients Receiving VEGF-Trap on VGFT-ST-0202; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00896662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00896662</a>	A7
1174	NCT04277637	Study of Bcl-2 Inhibitor BGB-11417 in Participants With Mature B-Cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04277637">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04277637</a>	A7
1175	NCT02661035	Allo HSCT Using RIC for Hematological Diseases; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661035</a>	A7
1176	NCT00428142	Bortezomib, Combination Chemotherapy, and Rituximab as First-Line Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428142">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428142</a>	A1
1177	NCT03842696	Vorinostat for Graft vs Host Disease Prevention in Children, Adolescents and Young Adults Undergoing Allogeneic Blood and Marrow Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03842696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03842696</a>	A7
1178	NCT02290951	Study to Investigate the Safety and Tolerability of Odronektamab in Patients With CD20+ B-Cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02290951">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02290951</a>	A3
1179	NCT00006221	BMS-247550 in Treating Patients With Advanced Cancers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006221">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006221</a>	A7
1180	NCT00811733	A Phase II Trial of Ofatumumab in Subjects With Waldenström's Macroglobulinemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811733</a>	A1
1181	NCT04537715	A Two-part Study to Characterize Drug-Drug Interaction Effects on Steady-State Pharmacokinetics of Oral Tazemetostat; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537715">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537715</a>	A7
1182	NCT02234050	Trabectedin for Recurrent Grade II/III Meningioma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234050">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234050</a>	A7
1183	NCT03226249	PET-Directed Therapy With Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated Classical Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226249</a>	A1
1184	NCT00003956	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003956</a>	A7
1185	NCT04850495	Zanubrutinib in Combination With R-CHOP (ZaR-CHOP) for Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04850495">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04850495</a>	A7
1186	NCT00004875	Heparin or Enoxaparin in Patients With Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004875">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004875</a>	A7
1187	NCT00369681	Phase 2 Study of Rituximab-ABVD in Classical Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00369681">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00369681</a>	A1
1188	NCT00004189	Rebeccamycin Analog and Cisplatin With or Without Filgrastim in Treating Patients With Advanced Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004189">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004189</a>	A7



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1189	NCT00003056	Prevention of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Advanced Leukemia or Lymphoma Who Are Eligible for Peripheral Stem Cell Transplantation; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003056">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003056</a>	A7
1190	NCT04230304	Daratumumab and Ibrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, DIRECT Study; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230304">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230304</a>	A7
1191	NCT00258336	Rituximab, Vaccine Therapy, and GM-CSF in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258336">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258336</a>	A7
1192	NCT00004075	17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin in Treating Patients With Solid Tumors That Cannot Be Removed By Surgery; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004075">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004075</a>	A7
1193	NCT00496873	Evaluation of the Safety and Efficacy of Nipent, Cytosan, and Rituxan; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00496873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00496873</a>	A1
1194	NCT00004105	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004105</a>	A7
1195	NCT02091063	ACY-1215 for Relapsed/Refractory Lymphoid Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091063">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091063</a>	A7
1196	NCT00049699	VNP40101M in Treating Patients With Advanced or Metastatic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049699">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049699</a>	A7
1197	NCT00309842	Myeloablative Umbilical Cord Blood Transplantation in Hematological Diseases; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309842">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309842</a>	A1
1198	NCT00053053	Comparison of Nutritional Supplements in Preventing Weight Loss in Patients With Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053053</a>	A3
1199	NCT00093678	Celecoxib in Managing Pain, Weight Loss, and Weakness in Patients With Advanced Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093678">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093678</a>	A7
1200	NCT02278796	A Trial Comparing the Two High-dose Chemotherapies BeEAM and BEAM Given Before Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Lymphoma Patients (BEB-trial); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278796">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278796</a>	A7
1201	NCT04320888	Selpercatinib for the Treatment of Advanced Solid Tumors, Lymphomas, or Histiocytic Disorders With Activating RET Gene Alterations, a Pediatric MATCH Treatment Trial; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04320888">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04320888</a>	A7
1202	NCT01611090	A Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611090">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611090</a>	A1
1203	NCT03391388	3D-CRT, Proton, or Brachytherapy APBI in Treating Patients With Invasive and Non-invasive Breast Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391388</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1204	NCT00003389	Combination Chemotherapy With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003389">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003389</a>	A1
1205	NCT02723071	A Study of Ocrelizumab in Participants With Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723071</a>	A7
1206	NCT04684979	Transplantation of Hematopoietic Stem Cells From HLA-compatible Donors in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684979</a>	A7
1207	NCT00004171	Peripheral Stem Cell Transplantation Following Radiation Therapy in Treating Patients With Hodgkin's Disease or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004171">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004171</a>	A7
1208	NCT03212274	Olaparib in Treating Patients With Advanced Glioma, Cholangiocarcinoma, or Solid Tumors With IDH1 or IDH2 Mutations; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212274">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212274</a>	A7
1209	NCT03567655	Fertility-sparing Management Using High-dose Oral Progestin in Young Women With Endometrial Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03567655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03567655</a>	A7
1210	NCT03199066	Non-Hodgkin Lymphoma - Observational Epidemiological and Clinical Study (NiHiL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199066</a>	A7
1211	NCT02689869	Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689869">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689869</a>	A7
1212	NCT00049400	S0355 Ixabepilone in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas and Liver Dysfunction; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049400">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049400</a>	A7
1213	NCT00842114	Rituximab and CVP Plus Interferon for Follicular Non Hodgkins Lymphoma (NHL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842114</a>	A7
1214	NCT00290667	Rituximab and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290667</a>	A7
1215	NCT02204982	Study of Duvelisib in Combination With Rituximab vs Rituximab in Subjects With Previously Treated Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204982</a>	A4
1216	NCT00394693	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Adeno-IFN Gamma in Cutaneous B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394693">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394693</a>	A1
1217	NCT04097067	ISRT 20 Gy for Indolent Localized Gastrointestinal (GI)-Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04097067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04097067</a>	A7
1218	NCT01313104	Colposcopy and High Resolution Anoscopy in Screening For Anal Dysplasia in Patients With Cervical, Vaginal, or Vulvar Dysplasia or Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313104">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313104</a>	A7
1219	NCT01484015	Prolonged or Standard Infusion of Cefepime Hydrochloride in Treating Patients With Febrile Neutropenia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484015">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484015</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1220	NCT03492775	First Line Therapy of Advanced Stage Follicular Lymphoma in Patients < 60 Years Not Eligible fo Standard Immunochemotherapy and in All Patients â%¥ 60 Years; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492775">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492775</a>	A7
1221	NCT05176691	HMPL-760 Safety and Tolerability Study in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05176691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05176691</a>	A7
1222	NCT01497184	Infusion of Allogeneic CD19-Specific T Cells From Peripheral Blood; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497184">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497184</a>	A7
1223	NCT00073749	Study Evaluating CMC-544 In B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073749">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073749</a>	A3
1224	NCT02889523	Study of Tazemetostat in Newly Diagnosed Diffuse Large B Cell and Follicular Lymphoma Patients Treated by Chemotherapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889523</a>	A7
1225	NCT00376519	Umbilical Cord Blood T-Regulatory Cell Infusion Followed by Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With High-Risk Leukemia or Other Hematologic Diseases; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376519">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376519</a>	A7
1226	NCT00041210	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated Advanced Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00041210">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00041210</a>	A7
1227	NCT00079261	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone With or Without Gemcitabine in Treating Patients With Previously Untreated Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079261</a>	A1
1228	NCT01962636	Umbilical Cord Blood Transplantation Using a Myeloablative Preparative Regimen for Hematological Diseases; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962636</a>	A7
1229	NCT00302003	Combination Chemotherapy Followed by Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00302003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00302003</a>	A1
1230	NCT00880815	Fludarabine, Bendamustine, and Rituximab in Treating Participants With Lymphoid Cancers Undergoing Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880815</a>	A4
1231	NCT00907348	Prospective Multicenter Dose Finding Phase II Pilot Trial to Evaluate Efficacy and Safety of LR-CHOP21 for Elderly Patients With Untreated Diffuse Large B Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00907348">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00907348</a>	A1
1232	NCT04058470	Toripalimab in Combination With R-CHOP for Elderly Patients With Untreated Diffused B Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058470</a>	A7
1233	NCT02988466	Reduced Intensity (RIC) Conditioning And Transplantation of HLA-Haplo-HCT; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988466</a>	A7
1234	NCT03696784	Anti-CD19 CAR-T Cells With Inducible Caspase 9 Safety Switch for B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696784</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1235	NCT04172246	Study of Zanubrutinib in Japanese Participants With B-Cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04172246">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04172246</a>	A7
1236	NCT01258764	Hypertensive Ambulatory Trial to Compare the Efficacy of HCTZ and Lisinopril; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258764</a>	A7
1237	NCT00003572	Total-Body Irradiation, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil Plus Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003572">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003572</a>	A7
1238	NCT00602693	T-Regulatory Cell Infusion Post Umbilical Cord Blood Transplant in Patients With Advanced Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602693">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602693</a>	A4
1239	NCT02631187	Feasibility Study of Balloon Eustachian Tuboplasty (BET); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631187</a>	A7
1240	NCT01258933	Ofatumumab for Minimal Residual Disease (MRD) and Maintenance Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258933</a>	A7
1241	NCT00601601	Identifying Biomarkers for Early Detection of Cancer in Patients With Cervical Dysplasia or Carcinoma in Situ of the Cervix; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601601">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601601</a>	A7
1242	NCT02042911	Efficacy and Safety Study of SyB L-0501 for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042911</a>	A1
1243	NCT02223208	Ro Plus CHOEP as First Line Treatment Before HSCT in Young Patients With Nodal Peripheral T-cell Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02223208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02223208</a>	A7
1244	NCT02846935	p53/p16-Independent Epigenetic Therapy With Oral Decitabine/Tetrahydrouridine for Refractory/Relapsed Lymphoid Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846935</a>	A7
1245	NCT03704714	Nivolumab and Combination Chemotherapy in Treating Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704714">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704714</a>	A7
1246	NCT00788671	Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in Treating Patients With Complex Atypical Hyperplasia or Grade I Endometrial Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00788671">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00788671</a>	A1
1247	NCT00296023	Donor Stem Cell Transplant in Treating Older or Frail Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00296023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00296023</a>	A7
1248	NCT00044954	Total-Body Irradiation, Fludarabine, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044954">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044954</a>	A7
1249	NCT02118311	Treg Cells for AGVHD in Non-myeloablative UCB Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02118311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02118311</a>	A7
1250	NCT00410657	Alemtuzumab and Glucocorticoids in Treating Newly Diagnosed Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone a Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410657</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1251	NCT02844491	Study of T Specific Immune Response Against Delta-CD20 Peptide in Hematological Malignancies B; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844491">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844491</a>	A7
1252	NCT05164393	Phase I/IIa Trial to Evaluate AVX001 Gel in Doses of 1% or 3% Compared With Vehicle Over Four Weeks of Field-directed Treatment Period in Adult Subjects With AK; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05164393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05164393</a>	A7
1253	NCT00561418	Vorinostat After Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561418</a>	A3
1254	NCT01009970	Study With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin Liposomal (Myocet®), Vincristine, Prednisone, (R-COMP) to Treat Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009970</a>	A7
1255	NCT04992936	Effect of a Red Wine Extract on Blood Pressure (HYPERGRAPES); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04992936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04992936</a>	A7
1256	NCT02253264	A Phase 1 Trial of Intrathecal Rituximab for Progressive Multiple Sclerosis Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253264">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253264</a>	A7
1257	NCT00369707	Trial of VELCADE and Rituxan as Front-line Tx for Low-grade NHL; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00369707">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00369707</a>	A1
1258	NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583</a>	A1
1259	NCT02875548	Tazemetostat Rollover Study (TRuST): An Open-Label, Rollover Study; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875548</a>	A7
1260	NCT01732861	Safety Study of CC-292 and Lenalidomide in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732861</a>	A7
1261	NCT00005811	Topotecan Hydrochloride in Treating Children With Meningeal Cancer That Has Not Responded to Previous Treatment; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005811">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005811</a>	A7
1262	NCT00402935	Ovarian Damage in Young Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402935</a>	A7
1263	NCT02145039	Reduced Intensity Conditioning and Haploidentical Related Bone Marrow for Patients With Hematologic Diseases; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145039</a>	A1
1264	NCT04323956	Parsaclisib Plus the Standard Drug Therapy in Patients With Newly Diagnosed, High Risk Diffuse Large B-cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323956</a>	A7
1265	NCT00225173	Combination Chemotherapy +/- Radiation in High Risk Hodgkin's Disease; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00225173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00225173</a>	A7
1266	NCT00433433	Fludeoxyglucose F 18 PET Scan-Guided Therapy or Standard Therapy in Treating Patients With Previously Untreated Stage I or Stage II Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433433">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433433</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1267	NCT00670358	Lenalidomide, Rituximab, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II, Stage III, or Stage IV Diffuse Large Cell or Follicular B-Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670358">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670358</a>	A1
1268	NCT01830348	Phase III Study to Evaluate Efficacy and Safety of DSC127 in Diabetic Foot Ulcers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830348">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830348</a>	A7
1269	NCT04728893	Efficacy and Safety of Nemtabrutinib (MK-1026) in Participants With Hematologic Malignancies (MK-1026-003); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04728893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04728893</a>	A7
1270	NCT02262299	European Trial of Pirfenidone in BOS, A European Multi-center Study; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02262299">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02262299</a>	A7
1271	NCT00025259	Chemotherapy With or Without Additional Chemotherapy and/or Radiation Therapy in Treating Children With Newly Diagnosed Hodgkin's Disease; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025259</a>	A1
1272	NCT00112619	Topotecan in Treating Young Patients With Neoplastic Meningitis Due to Leukemia, Lymphoma, or Solid Tumors; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112619">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112619</a>	A7
1273	NCT02931110	Study of IV CBL0137 in Previously Treated Hematological Subjects; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02931110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02931110</a>	A7
1274	NCT03300557	Exemestane in Treating Patients With Complex Atypical Hyperplasia of the Endometrium/Endometrial Intraepithelial Neoplasia or Low Grade Endometrial Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03300557">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03300557</a>	A7
1275	NCT00510471	Personalized Active Immunotherapy (Vaccine Therapy) and Sargramostim Given After Standard of Care Treatment With Rituximab and Chemotherapy for Initial Treatment With Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00510471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00510471</a>	A7
1276	NCT01419665	GP2013 in the Treatment of Patients With Previously Untreated, Advanced Stage Follicular Lymphoma (ASSIST_FL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419665</a>	A1
1277	NCT01476410	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Stage II-IV Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476410</a>	A1
1278	NCT01849965	Phase 3 Study Evaluating Efficacy and Safety of DSC127 Compared With Vehicle and With Standard-of-care in Diabetic Foot Ulcers; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849965">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849965</a>	A7
1279	NCT00398554	Combination Chemotherapy in Treating Young Male Patients With Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00398554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00398554</a>	A7
1280	NCT02265731	Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265731</a>	A7
1281	NCT01130194	Immunochemotherapy, Zevalin, and Bone Marrow Transplant for Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130194</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1282	NCT05105841	Study to Assess Change in Disease Activity and Adverse Events of Oral Venetoclax in Combination With Intravenous (IV) Obinutuzumab or Oral Ibrutinib in Adult Participants With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05105841">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05105841</a>	A7
1283	NCT02923778	Talimogene Laherparepvec and Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Soft Tissue Sarcoma That Can Be Removed by Surgery; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923778</a>	A7
1284	NCT02329847	A Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of the Combination of Ibrutinib With Nivolumab in Participants With Hematologic Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02329847">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02329847</a>	A3
1285	NCT02733042	A Study to Determine Dose, Safety, and Efficacy of Durvalumab as Monotherapy and in Combination Therapy in Subjects With Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733042">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733042</a>	A3
1286	NCT01569750	A Study Combining Ibrutinib With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With CD20-Positive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569750">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569750</a>	A1
1287	NCT00041730	Rituxan Plus FavId (Idiotype Vaccine) for Low-grade Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00041730">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00041730</a>	A7
1288	NCT01974440	A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Combination With Either Bendamustine and Rituximab or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Participants With Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974440">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974440</a>	A7
1289	NCT00513175	Non-Myeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation With Matched Unrelated Donors for Treatment of Hematologic Malignancies, Renal Cell Carcinoma, and Aplastic Anemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513175">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513175</a>	A7
1290	NCT00770224	S0801 Iodine I 131 Tositumomab, Rituximab, and Combination Chemotherapy in Previously Untreated Stage II, Stage III, or Stage IV Follicular Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770224</a>	A1
1291	NCT00915096	Positron Emission Tomography (PET)-Scan in the Evaluation of High Tumor Burden Follicular Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915096</a>	A4
1292	NCT03600363	A Clinical Trial of Metformin in the Maintenance of Non-Hodgkin's Lymphoma Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03600363">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03600363</a>	A7
1293	NCT01343368	Preservation of Ovarian Function After Hematopoietic Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01343368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01343368</a>	A4

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1294	NCT02406742	A Phase 1/2, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742</a>	A1
1295	NCT01764139	Vitamin D Levels In Patients Who Has Normal to Grade 2 Knee Arthroscopy Changes; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764139</a>	A7
1296	NCT00923481	A Broad Multi-histology Phase II Study of the Multi-Kinase Inhibitor R935788 (Fostamatinib Disodium) in Advanced Colorectal, Non-small Cell Lung, Head and Neck Hepatocellular and Renal Cell Carcinomas, and Pheochromocytoma and Thyroid Tumors (Multi-H...; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923481</a>	A1
1297	NCT00400478	A Multicentre, Randomized Phase III Study of Rituximab as Maintenance Treatment Versus Observation in Patients With Aggressive B-cell Lymphoma: NHL-13; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00400478">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00400478</a>	A1
1298	NCT01292135	Safety and Tolerability Study of PCI-32765 Combined With Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR) and Bendamustine/Rituximab (BR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292135</a>	A1
1299	NCT00090727	Chemotherapy for Patients With Advanced Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00090727">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00090727</a>	A7
1300	NCT03516617	Acalabrutinib With or Without Obinutuzumab in Treating Patients With Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516617">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516617</a>	A7
1301	NCT03406156	A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406156</a>	A7
1302	NCT03320642	GRAVITAS-119: Itacitinib in Combination With Calcineurin Inhibitor-Based Interventions for the Prophylaxis of Graft-Versus Host Disease; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03320642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03320642</a>	A7
1303	NCT00577798	Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Newly Diagnosed Non-Hodgkin Lymphoma or Hodgkin Lymphoma Receiving Doxorubicin; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577798">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577798</a>	A7
1304	NCT00634179	A Phase I/II Trial of VR-CHOP in Lymphoma Patients; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634179">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634179</a>	A1
1305	NCT00147121	Rituximab+Standard CHOP vs Rituximab+Bi-weekly CHOP for Untreated Stage III/IV Low-grade B-cell Lymphoma (JCOG0203); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00147121">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00147121</a>	A1
1306	NCT00974324	Endostar Combined With CHOP Regimen as First Line Chemotherapy for Peripheral T Cell Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974324</a>	A7



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1307	NCT04307576	A Treatment Study Protocol for Participants 1-45 Years With Acute Lymphoblastic Leukaemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04307576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04307576</a>	A7
1308	NCT00003269	Amifostine Followed by High Dose Chemotherapy in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003269">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003269</a>	A7
1309	NCT00004031	SWOG-9704 Chemoradiotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation Compared With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004031">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004031</a>	A4
1310	NCT04806035	Study of TG-1801 Alone or in Combination With Ublituximab in Subjects With B-Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04806035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04806035</a>	A7
1311	NCT03333642	Surgery Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Grade 1 Obesity and Overweight; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333642</a>	A7
1312	NCT03198026	Obinutuzumab and Ibrutinib as Front Line Therapy in Treating Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphomas; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198026">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198026</a>	A7
1313	NCT00110006	Positron Emission Tomography Using Fludeoxyglucose F 18 in Predicting Response to Treatment in Patients Who Are Receiving Rituximab and Combination Chemotherapy for Newly Diagnosed Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110006</a>	A7
1314	NCT04484415	Efficacy and Safety of Cevira® in Patients With Cervical Histologic High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04484415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04484415</a>	A7
1315	NCT05111509	A First-in-human Clinical Trial to Evaluate an Alpha-radiation Imaging Agent; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05111509">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05111509</a>	A7
1316	NCT04671693	A Post-treatment Program to Identify and Manage Complications Related to Oncology or Hematology Treatments in Cancer Survivors.; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04671693">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04671693</a>	A7
1317	NCT03078855	A Study to Evaluate the Effect of Vitamin D on PFS in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078855</a>	A7
1318	NCT02264574	A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264574</a>	A1
1319	NCT03018249	Medroxyprogesterone Acetate With or Without Entinostat Before Surgery in Treating Patients With Endometrioid Endometrial Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018249</a>	A1
1320	NCT00991211	Bendamustine Plus Rituximab Versus CHOP Plus Rituximab; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991211</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1321	NCT04731688	A Weight Maintenance Program Promoting Fat Loss in Pregnancy in Women With Grade 2 and 3 Obesity; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04731688">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04731688</a>	A7
1322	NCT05057494	A Study of Acalabrutinib Plus Venetoclax Versus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05057494">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05057494</a>	A7
1323	NCT03462719	A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL); <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719</a>	A7
1324	NCT04075019	The Seattle Social Development Project: An Implementation of the Raising Healthy Children Intervention; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04075019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04075019</a>	A1
1325	NCT00003307	Radiation Therapy Plus Amifostine in Treating Patients With Primary Prostate Cancer; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003307">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003307</a>	A7
1326	NCT03196180	Topical Fluorouracil and Imiquimod in Treating Patients With High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196180</a>	A7
1327	NCT01171378	Study of Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisone (CHOP) With Ofatumumab in Patients With Richter's Syndrome; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171378">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171378</a>	A1
1328	NCT05170399	Vaccine Responses in Patients With B Cell Malignancies; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05170399">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05170399</a>	A7
1329	NCT02392039	Study of Loratadine for Pegfilgrastim Induced Bone Pain in Patients With Aggressive Lymphoma; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392039</a>	A7
1330	NCT04904146	Predictive and Prognostic Biomarkers in Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome.; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04904146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04904146</a>	A7
1331	NCT02083861	Wearable LITUS Device for Osteoarthritis of the Knee: a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083861</a>	A1
1332	NCT00321932	Zoledronic Acid in Preventing Osteoporosis in Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00321932">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00321932</a>	A3
1333	NCT02012309	Mechanisms of Impaired HIV-associated B Cell and Pneumococcal Vaccine Responses; <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012309">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012309</a>	A7
<b>EU-CTR</b>			
01	2019-000914-12	Gazyvaro Targeting Tumor Promoting, Regulatory B-cells in Solid Tumors; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000914-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000914-12</a>	A7
02	2019-003084-21	A phase-II academic trial testing, in two parallel non-randomized cohorts, the combination of ruxolitinib (JAK1/2 inhibitor) with	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		brentuximab or nivolumab in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003084-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003084-21</a>	
03	2020-003277-22	Shortened vs standard chemotherapy combined with immunotherapy for the initial treatment of patients with high tumor burden Follicular Lymphoma. A randomized, open label, phase III study by Fondazione Italiana Linfomi.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003277-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003277-22</a>	A7
04	2020-004181-20	Camidanlumab tesirine (ADCT-301) in older classical Hodgkin lymphoma (cHL) patients with relapsed or refractory disease after front-line treatment or at high risk of failure, defined by a positive interim-PET (PET-2) after two cycles of first-line treatment: A phase II study; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004181-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004181-20</a>	A7
05	2021-000362-15	Early Stage Follicular Lymphoma and Radiotherapy PLUS anti-CD20 Antibody; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000362-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000362-15</a>	A7
06	2021-002150-91	Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multicenter study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) with or without other anticancer therapies for the treatment of adults and adolescents with relapsed or refractory B cell lymphoma (Pegasus Lymphoma 205); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002150-91">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002150-91</a>	A7
07	2021-003855-40	A Phase 1b/2, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of a Modified Tafasitamab IV Dosing Regimen Combined with Lenalidomide (LEN) in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL) (MINDway); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003855-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003855-40</a>	A7
08	2021-004555-16	A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients with Relapsed/ Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004555-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004555-16</a>	A7
09	2021-006398-41	A Post-marketing Observational Study of Tazemetostat on Safety in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma With EZH2 Gene Mutation in Japan; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006398-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006398-41</a>	A7
10	2004-000480-10	Pixantrone (BBR 2778) versus Other Chemotherapeutic Agents for Third-line Single Agent Treatment of Patients with Relapsed Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma, A Randomized, Controlled, Phase III Comparative Trial; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000480-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000480-10</a>	A7
11	2004-000607-17	A Phase II Multi-Dose Study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Patients with Refractory or Recurrent Hodgkin's Disease or Anaplastic Large Cell Lymphoma ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000607-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000607-17</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
12	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.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001117-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001117-34</a>	A4
13	2004-001449-13	Safety and Efficacy of XM 02 in patients with Non-Hodgkin-Lymphoma receiving chemotherapy. ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001449-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001449-13</a>	A7
14	2004-001558-10	BEACOPP (4 ciclos escalado + 4 ciclos basal) vs ABDV (8 ciclos) en el linfoma de Hodgkin en estadios III-IV.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001558-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001558-10</a>	A1
15	2004-001621-16	An intergroup randomised trial of rituximab versus a watch and wait strategy in patients with advanced stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001621-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001621-16</a>	A7
16	2004-001756-36	A multicentre, phase III, open-label, randomized study in patients with advanced follicular lymphoma evaluating the benefit of maintenance therapy with rituximab (Mabthéra®) after induction of response with chemotherapy plus rituximab in comparison with no maintenance therapy.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001756-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001756-36</a>	A1
17	2004-002692-16	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 Indolent Non-Hodgkin's Lymphoid Neoplasms. ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002692-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002692-16</a>	A4
18	2004-002859-13	Comparing two schedules of rituximab maintenance in rituximab-responding patients with untreated, chemotherapy resistant or relapsed follicular lymphoma, A randomized phase III trial; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002859-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002859-13</a>	A7
19	2004-003075-37	CHOEP-14 + rituximab with CNS prophylaxis in patients less than 65 years with Diffuse Large B-Cell Lymphoma/Follicular Lymphoma grade III, stage II-IV with risk factors (age adjusted IPI) $\geq 2$ . A phase II study (NLG-LBC-04); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003075-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003075-37</a>	A7
20	2004-003801-26	Offene, multizentrische, nicht-randomisierte Phase II Studie: Dosisescalation von Zevalin und zeitnahe Applikation der Hochdosischemotherapie BEAM gefolgt von autologer Stammzelltransplantation zur Behandlung von refraktären und rezidivierten aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003801-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003801-26</a>	A7
21	2004-004110-17	Full title of the trial , An open-label, multicentre, dose-escalating phase I/II trial of 3-weekly rhuMAb 2H7 in patients with follicular non Hodgkin's lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004110-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004110-17</a>	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
22	2004-004349-16	Targeted Intensification by a new preparative regimen for patients with Low-Grade B-Cell Lymphoma utilizing standard dose Yttrium 90 Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) radioimmunotherapy (RIT) combined with high dose BEAM followed by autologous stem cell transplantation (ASCT); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004349-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004349-16</a>	A3
23	2004-004774-85	A Multicenter Study to Evaluate the Effect of Rituximab (IDEC-102) on Primary Humoral Response, Recall Response, and Maintenance of Acquired Immunity to Specific Antigens ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004774-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004774-85</a>	A4
24	2005-000359-13	Hungarian Study of Maintenance after Rituximab Pretreatment. A multicentre, phase III, open-label study evaluating the benefit of a long-term MabThera® (rituximab) maintenance therapy in patients with advanced follicular lymphoma after induction of response (CR(u) or PR) with a MabThera® (rituximab)-containing first line regimen; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000359-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000359-13</a>	A1
25	2005-000699-41	Multicentric Pilot Phase II Study for use of Fludarabine plus Cyclophosphamide Followed by 90 Y-Ibritumomab Tiuxetan Zevalin in the Treatment of non-Follicular Indolent Lymphomas Refractory or Relapsed after Conventional Front-Line Chemotherapy not Containing Fludarabine; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000699-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000699-41</a>	A7
26	2005-000734-21	A Phase 2 Study of VELCADE™ in Subjects with Relapsed or Refractory follicular B-cell Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000734-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000734-21</a>	A3
27	2005-001100-40	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone plus Rituximab (CHOP-R) and Cyclophosphamide, Pixantrone, Vincristine, Prednisone plus Rituximab (CPOP-R) in Patients with Diffuse Large-B-cell Lymphoma, A Phase II, Randomized, Multicenter, Comparative Trial; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001100-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001100-40</a>	A7
28	2005-002206-37	Multicenter phase I/II study of radioimmunotherapy with 90Y-ibritumomab tiuxetan in a nonmyeloablative conditioning regimen for allogeneic hematopoietic cell transplantation from HLA-identical donors in patients with advanced non-Hodgkin lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002206-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002206-37</a>	A4
29	2005-002765-37	The H10 EORTC/GELA randomized Intergroup trial on early FDG-PET scan guided treatment adaptation versus standard combined modality treatment in patients with supradiaphragmatic stage I/II Hodgkin's lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002765-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002765-37</a>	A1
30	2005-003369-17	A phase II Multi-Dose Study of SGN-30 anti-CD30 mAb in Patients with Refractory or Recurrent Hodgkin s Disease or	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Anaplastic Large Cell Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003369-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003369-17</a>	
31	2005-003670-26	A phase IA/II, two-arm, multi-center, open-label, dose-escalation study of LBH589 administered orally via different dosing schedules in adult patients with advanced hematological malignancies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003670-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003670-26</a>	A3
32	2005-003836-22	A Phase III, Randomized, Double-Blind Study of Galiximab in Combination with Rituximab Compared with Rituximab in Combination with Placebo for the Treatment of Subjects with Relapsed or Refractory, Follicular Non Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003836-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003836-22</a>	A4
33	2005-003949-14	Pilot study of bortezomib under rituximab standard therapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and at least 2 prior therapies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003949-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003949-14</a>	A3
34	2005-004630-41	A Phase 3 Clinical Study to Investigate the Prevention of Relapse in Lymphoma Using Daily Enzastaurin; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004630-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004630-41</a>	A1
35	2005-004977-12	A Phase IIIb study of MabThera® (rituximab) maintenance therapy in patients with follicular Non-Hodgkin's Lymphoma who have responded to induction therapy.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004977-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004977-12</a>	A3
36	2005-005187-90	A Multicentre, Randomized Phase III Study of Rituximab as Maintenance Treatment versus Observation alone in Patients with Aggressive B-cell lymphoma: NHL-13; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005187-90">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005187-90</a>	A4
37	2005-005217-38	Randomiseret forsøg der sammenligner 4 og 6 kemoterapicykler med CHOP (Cyklofosamid, Doxorubicin, Vincristin og Prednison) i 21-dages intervaller, begge med 6 cykler immunterapi med monoklonalt anti-CD20-antistof-rituximab, hos patienter med aggressiv CD20-positivt B-celle-lymfom i alderen 18 til 60 år uden risikofaktor (aldersjusteret IPI=0) og uden massiv sygdom (diameter < 7,5cm) Kort titel: FLYER 6-6/6-4-forsøg; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005217-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005217-38</a>	A7
38	2005-005218-19	Randomised Study Comparing an Immuno-Chemotherapy with 6 Cycles of the Monoclonal anti-CD20 Antibody Rituximab in Combination with 6 Cycles of Chemotherapy with CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone) at 21-day Intervals or 14-day Intervals, both with or without consolidating Radiotherapy of Large Tumour Masses (≥ 7.5 cm) and/or Extranodal involvement in Patients with Aggressive CD20+ B-Cell Lymphoma Aged 18 to 60 Years with Age-adjusted IPI=1 (all) or IPI=0 with Bulky Disease (≥ 7.5 cm);	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005218-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005218-19</a>	
39	2005-005406-24	Phase III multicentric IIL study, three randomized arms (R-CVP vs R-CHOP vs R-FM), for treatment of patients with stage II-IV follicular lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005406-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005406-24</a>	A7
40	2005-005777-30	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study of VELCADE with Rituximab or Rituximab Alone in Subjects with Relapsed or Refractory, Rituximab Naive or Sensitive Follicular B-cell Non Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005777-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005777-30</a>	A3
41	2006-000454-44	Etude prospective multicentrique de phase II évaluant l'adjonction du rituximab et du DepoCyte® en intrathécal au protocole de chimiothérapie C5R chez les patients âgés de 18 à 60 ans porteurs de lymphomes non hodgkiniens cérébraux primitifs et de lymphomes systémiques diffus à grandes cellules B avec envahissement neuro-méningé au diagnostic.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000454-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000454-44</a>	A1
42	2006-000995-33	EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group First international Inter-Group Study for classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000995-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000995-33</a>	A1
43	2006-001212-72	Thérapie des nodalen Follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms (WHO Grad I/II) im klinischen Stadium I / II mittels involved-field Bestrahlung in Kombination mit Rituximab (Mabthera Involved-field Radiotherapy-Trial/ MIR); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001212-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001212-72</a>	A1
44	2006-001433-17	A single-arm, international, multi-center trial of HuMax-CD20, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with Follicular Lymphoma who are refractory to rituximab as monotherapy or in combination with chemotherapy; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001433-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001433-17</a>	A3
45	2006-001641-33	Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001641-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001641-33</a>	A7
46	2006-001888-40	A phase II prospective non-comparative multicenter clinical trial to determine the efficacy and safety of intrathecal liposomal cytarabine (DepoCyte®) in preventing CNS-relapse in patients with aggressive Non-Hodgkin-Lymphomas treated with either R-CHOP 14 or R-CHOP 21 at risk for CNS metastasis.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001888-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001888-40</a>	A3
47	2006-002141-37	Phase II study on the feasibility and efficacy of R-DHAP + HD-MTX, combined with intrathecal rituximab, followed by autologous	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		stem cell transplantation in patients with a recurrent aggressive B-cell lymphoma with CNS localisation ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002141-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002141-37</a>	
48	2006-002521-23	Phase II study of VELCADE in combination with Rituximab in patients with relapsed or progressed Non Hodgkin's Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002521-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002521-23</a>	A7
49	2006-003243-23	A Phase II Study of OXALIPLATIN and GEMCITABINE in Combination with IFOSFAMIDE plus RITUXIMAB ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003243-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003243-23</a>	A7
50	2006-003657-24	A PHASE II MULTICENTER NON-RANDOMIZED STUDY TO ASSESS SAFETY, TOXICITY AND CLINICAL ACTIVITY OF THE ASSOCIATION OF BORTEZOMID VELCADE WITH RITUXIMAB IN RELAPSED/REFRACTORY INDOLENT NON FOLLICULAR AND MANTLE-CELL NON HODGKIN LYMPHOMA; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003657-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003657-24</a>	A7
51	2006-003987-74	A Phase III, Open-Label, Multicenter, Single-Arm, Retreatment Study of Galiximab in Combination with Rituximab for Subjects with Relapsed, Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma who Previously Responded on Study 114-NH-301; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003987-74">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003987-74</a>	A3
52	2006-004247-29	A Multicenter, Randomized, Comparative, Patient-blinded Study to Evaluate the Safety and Efficacy of G-CSF Alone Versus AMD3100 (240 µg/kg) Added to a G-CSF Mobilization Regimen in Adult Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL), Hodgkin's Disease (HD) or Multiple Myeloma (MM) Who Have Previously Failed Stem Cell Collections.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004247-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004247-29</a>	A4
53	2006-004500-40	A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF SINGLE-AGENT LENALIDOMIDE (REVLIMID®) IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY AGGRESSIVE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004500-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004500-40</a>	A3
54	2006-005159-14	A Multi-Center, Multi-National, Historical Cohort Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Transplantation of StemEx, Umbilical Cord Blood Stem and Progenitor Cells Expanded Ex Vivo, in Subjects with Hematologic Malignancies following Myeloablative Therapy; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005159-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005159-14</a>	A4
55	2006-005174-42	Randomized phase III study on the effect of early intensification of rituximab in combination with 2-weekly CHOP chemotherapy followed by rituximab maintenance in patients with diffuse large B-cell lymphoma ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005174-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005174-42</a>	A7



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
56	2006-005552-33	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY OF THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF Apo2L/TRAIL ADMINISTERED INTRAVENOUSLY IN COMBINATION WITH RITUXIMAB TO SUBJECTS WITH FOLLICULAR AND OTHER LOW-GRADE, CD20+, B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS THAT HAVE PROGRESSED FOLLOWING PREVIOUS RITUXIMAB THERAPY; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005552-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005552-33</a>	A3
57	2006-006413-33	A Phase 1/2 Dose Escalation Study of TRU-015 in Subjects with Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006413-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006413-33</a>	A3
58	2006-006891-39	A phase I/II open label study of IPH1101 (with low dose of interleukin-2 [IL-2]) in combination with rituximab re-treatment in patients with Follicular Lymphoma. ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006891-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006891-39</a>	A7
59	2006-006999-38	HIGH-DOSE SEQUENTIAL CHEMOTHERAPY AND RITUXIMAB (R-HDS) SUPPORTED BY AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC B-CELL LYMPHOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT AT DIAGNOSIS OR RELAPSE; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006999-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006999-38</a>	A7
60	2006-007083-28	Phase II study on the feasibility and efficacy of consolidation with 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma having achieved partial or complete remission after induction with R-PECC chemotherapy. ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007083-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007083-28</a>	A7
61	2007-000049-36	Phase II study of the histone-deacetylase inhibitor ITF2357 in very high-risk relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma patients; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000049-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000049-36</a>	A7
62	2007-000219-27	An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Administered in Combination With Rituximab Compared to a Defined Investigator's Choice Therapy in Subjects With Relapsed or Refractory, CD22- Positive, Follicular B-Cell Non Hodgkin's Lymphoma ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000219-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000219-27</a>	A3
63	2007-000222-51	Short CHemo RadioImmunotherapy in Follicular Trial of 90Y Ibritumomab tiuxetan (Zevalin <sup>TM</sup> ) as therapy for first and second relapse in Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000222-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000222-51</a>	A7
64	2007-000270-23	TARGETED INTENSIFICATION BY A PREPARATIVE REGIMEN FOR PATIENTS WITH HIGH-GRADE B-CELL LYMPHOMA UTILIZING STANDARD-DOSE YTTRIUM-90	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		IBRITUMOMAB TIUXETAN (ZEVALIN) RADIOIMMUNOTHERAPY (RIT) COMBINED WITH HIGH-DOSE BEAM FOLLOWED BY AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION (ASCT):Z BEAM 2; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000270-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000270-23</a>	
65	2007-000275-42	A phase III, multicentric randomized study for the treatment of young patients with unfavorable prognosis Diffuse Large Cell B Lymphoma IPI 2-3 . Dose-dense chemotherapy Rituximab +/- intensive and high-dose chemo-immunotherapy with autologus ppheripheral staminal cells.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000275-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000275-42</a>	A7
66	2007-001103-37	An open-label, multicentre, non-randomised, dose-escalating phase I/II study, with a randomized phase II part, to investigate the safety and tolerability of RO5072759 given as monotherapy in patients with CD20+ malignant disease.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001103-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001103-37</a>	A4
67	2007-001519-52	Randomized study of intensified CHOP plus Rituximab (R-CHOP given every 14 days, R-CHOP 14) versus CHOP plus Rituximab given every 21 days (R-CHOP 21) and randomized study of frontline-prophylatic Darbepoietin alpha treatment versus usual symptomatic treatment of anemia in non previously treated patients aged from 60 to 80 years, with CD20+ diffuse large B-cell lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001519-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001519-52</a>	A4
68	2007-001657-26	Single Centre Phase II Pilot study of Unrelated Cord Blood Transplantation in Patients with Poor Risk Haematological Malignancies.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001657-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001657-26</a>	A7
69	2007-001666-32	A PHASE II, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY,PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF MULTIPLE DOSES OF APOMAB ADMINISTERED INTRAVENOUSLY IN COMBINATION WITH RITUXIMAB IN PATIENTS WITH FOLLICULAR, CD20-POSITIVE B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA THAT HAS PROGRESSED FOLLOWING PREVIOUS RITUXIMAB THERAPY; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001666-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001666-32</a>	A3
70	2007-001892-12	Everolimus and mycophenolate as GvHD-prophylaxis in the allogeneous blood stem cell transplantation (Everolimus und Mycophenolsäure als GvHD-Prophylaxe in der allogenen Blutstammzelltransplantation); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001892-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001892-12</a>	A7
71	2007-002557-23	A Phase I/II Open-Label Dose Escalation Study to Investigate the Safety and Tolerability of Acadesine in Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukaemia; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002557-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002557-23</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
72	2007-002917-38	A Randomised, Phase IIb Placebo-controlled Study of R-ICE Chemotherapy (Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide) with and without SGN-40 (anti-CD40 humanized monoclonal antibody) for Second-line Treatment of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002917-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002917-38</a>	A1
73	2007-003080-45	Phase II study evaluating the toxicity and efficacy of a modified German Paediatric Hodgkin's Lymphoma protocol (HD95) in young adults (aged 18-30 years) with Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003080-45">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003080-45</a>	A1
74	2007-004092-19	EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004092-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004092-19</a>	A7
75	2007-004151-11	Estudio fase 2 aleatorizado, abierto y multicéntrico de Velcade y Fludarabina en comparación con Rituximab y Fludarabina en sujetos con linforma folicular previamente tratados con Rituximab.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004151-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004151-11</a>	A3
76	2007-005477-54	Treosulfan-based conditioning and Rapamycin-base GvHD prophylaxis prior to un-manipulated allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from a mismatched donor in patients with high risk haematological malignancies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005477-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005477-54</a>	A7
77	2007-005506-42	HIGH-DOSE SEQUENTIAL CHEMOTHERAPY AND RITUXIMAB (R-HDS) IN HIV+ PATIENTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL) REFRACTORY OR RELAPSED AFTER 1st LINE TREATMENT; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005506-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005506-42</a>	A1
78	2007-006064-30	A randomised phase III trial to assess response adapted therapy using FDG-PET imaging in patients with newly diagnosed, advanced Hodgkin Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006064-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006064-30</a>	A7
79	2007-006246-17	A Phase 2 Study of Enzastaurin in Patients with Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006246-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006246-17</a>	A3
80	2007-007091-41	Phase II Trial of the Histone-Deacetylase Inhibitor ITF2357 Followed by Mechlorethamine in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007091-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007091-41</a>	A1
81	2007-007698-22	A PHASE IB/II STUDY OF ESCALATING DOSES OF REVLIMID IN ASSOCIATION WITH R-CHOP (R2-CHOP) IN THE TREATMENT OF B-CELL LYMPHOMA; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007698-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007698-22</a>	A4

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
82	2008-000434-47	A Phase I/II Study of Immunotherapy with Subcutaneous Administered Veltuzumab (hA20) in Patients with CD20+ Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000434-47">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000434-47</a>	A7
83	2008-000498-40	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter 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; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000498-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000498-40</a>	A1
84	2008-001353-17	A PHASE I/II, OPEN LABEL STUDY OF SPC2996 IN COMBINATION WITH RITUXIMAB FOR THE TREATMENT OF RELAPSED FOLLICULAR OR LYMPHOPLASMACYTIC NON-HODGKIN'S LYMPHOMA; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001353-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001353-17</a>	A7
85	2008-001591-80	PHASE II STUDY OF LENALIDOMIDE IN COMBINATION WITH RITUXIMAB (R) FOR THE TREATMENT OF INDOLENT NON FOLLICULAR NON HODGKIN LYMPHOMA; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001591-80">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001591-80</a>	A7
86	2008-001635-34	A Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) in Subjects With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) That is Refractory to or has Relapsed After Rituximab and Chemotherapy or Radioimmunotherapy; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001635-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001635-34</a>	A3
87	2008-001833-87	Use of Palifermin to reduce the duration, frequency and severity of oral mucositis after high dose therapy with BEAM and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with malign lymphoma, phase IV study; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001833-87">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001833-87</a>	A3
88	2008-002684-14	Early salvage with high dose chemotherapy and stem cell transplantation in advanced stage Hodgkin's lymphoma patients with positive positron emission tomography after two courses of ABVD (PET-2 positive) and comparison of radiotherapy versus no radiotherapy in PET-2 negative patients.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002684-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002684-14</a>	A7
89	2008-002736-15	Phase II multicentric study to evaluate the efficacy and the safety of Bendamustine in adjunct to Etoposide, Aracytabin and Melphalan (BeEAM) as a preparative regimen for autologous stem cell transplantation in refractory/relapsed lymphoma patients.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002736-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002736-15</a>	A7
90	2008-003016-35	Estudio Fase II de Panobinostat oral, en pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico refractario/en recaída, después de fallo a dosis altas de quimioterapia con transfusión autóloga de células madre y un régimen que contiene gemcitabina o vinorelbina o	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		vinblastina; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003016-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003016-35</a>	
91	2008-003460-19	An open-label, multi-centre, dose escalating, phase I/randomized phase II study to investigate the safety and tolerability of RO5072759 given as monotherapy in patients with CD20+ malignant disease.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003460-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003460-19</a>	A4
92	2008-003729-18	A phase II trial to evaluate the safety and activity of single-agent lenalidomide given as maintenance therapy after response to second-line therapy in patients with relapsed diffuse large B cell lymphoma, not eligible for high-dose chemotherapy and autologous transplantation [Lenalidomide and DLBCL; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003729-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003729-18</a>	A7
93	2008-004177-17	A Randomized, Open Label Study of Ofatumumab and Bendamustine Combination Therapy Compared with Bendamustine Monotherapy in Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma Unresponsive to Rituximab or a Rituximab-Containing Regimen During or Within Six Months of Treatment; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004177-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004177-17</a>	A3
94	2008-004759-31	Purine-Alkylator Combination In Follicular lymphoma Immuno-Chemotherapy for Older patients, a phase III comparison of first-line R-CVP versus R-FC lite; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004759-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004759-31</a>	A7
95	2008-005859-16	Prospective randomized Multicenter study in first-line treatment of Advanced progredIeNT follicular And other IndoleNt and mantle cell lymphomas; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005859-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005859-16</a>	A7
96	2008-006034-10	A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006034-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006034-10</a>	A1
97	2008-006899-30	PHASE II STUDY OF 90Y-IBRITUMOMAB TIUXETAN AND FOTEMUSTINE ASSOCIATED WITH CYTARABINE ETOPOSIDE MELPHALAN AS CONDITIONING CHEMORADIOIMMUNOTHERAPY IN PATIENTS AFFECTED BY LYMPHOMA (HODGKIN AND NON-HODGKIN) CD20+ REFRACTORY/RELAPSED WITH MINIMAL RESIDUAL PERSISTANT DISEASE PRE-AUTOLOGOUS TRANSPLANT; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006899-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006899-30</a>	A7
98	2008-007802-12	An Open-label, Single-Arm, Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab in Subjects With Relapsed/Refractory CD22-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007802-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007802-12</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
99	2008-008202-52	DOUBLE BLIND RANDOMIZED PHASE III STUDY OF LENALIDOMIDE (REVLIMID®) MAINTENANCE VERSUS PLACEBO IN RESPONDING ELDERLY PATIENTS WITH DLBCL AND TREATED WITH R-CHOP IN FIRST LINE; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008202-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008202-52</a>	A1
100	2009-009256-20	Ofatumumab versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy followed by ASCT in Relapsed or Refractory DLBCL; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009256-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009256-20</a>	A4
101	2009-010700-28	GRANITE-1 - Granulocyte-transfusions for patients with febrile neutropenia; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010700-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010700-28</a>	A1
102	2009-010777-20	A Phase II, Multicenter, Open-Label Study Of YM155 Plus Rituximab In Previously Treated Subjects With CD20-Positive B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Who Are Ineligible For Or Have Previously Received An Autologous Stem Cell Transplant; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010777-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010777-20</a>	A1
103	2009-010824-25	Open-label, Multicenter Phase I/II Study, Salvage Therapy of Progressive and Relapsed Aggressive Non-Hodgkin-Lymphoma by Combination of Lenalidomide (Revlimid®) with Rituximab, Dexamethason, High-dose ARA-C and Cisplatin (R2-DHAP); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010824-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010824-25</a>	A7
104	2009-012143-42	Multicenter study of phase II with Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin liposomal (Myocet), vincristine, Prednisone, (R-COMP) in diffuse Non-Hodgkin's lymphoma, large B cells of the cardiopathic patient; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012143-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012143-42</a>	A7
105	2009-012380-34	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care in Subjects With Multicentric Castleman's Disease; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012380-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012380-34</a>	A1
106	2009-013351-30	A phase I/II trail to evaluate the safety, feasibility and efficacy of the addition of temsirolimus (Torisel™) to a regimen of bendamustine and rituximab for the treatment of patients with follicular lymphoma or mantle cell lymphoma in fist to third relapse; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013351-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013351-30</a>	A7
107	2009-013691-47	Phase I/II dose-escalation study of oral administration of the Pan-Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitor S 78454 in Hodgkin's Disease, non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013691-47">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013691-47</a>	A4
108	2009-014699-24	A Phase 2 Proof of Concept Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of the HDAC Inhibitor 4SC-201 in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma;	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014699-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014699-24</a>	
109	2009-014846-26	A Phase III randomized, double blind, placebo controlled, multicenter study of panobinostat for maintenance of response in patients with Hodgkin's lymphoma who are at risk for relapse after high dose chemotherapy and autologous stem cell transplant; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014846-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014846-26</a>	A1
110	2009-015504-25	An Open Label, Multicenter, randomized, phase III study to investigate the efficacy and safety of Bendamustine compared with Bendamustine + RO5072759 (GA101) in patients with Rituximab-refractory, indolent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015504-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015504-25</a>	A3
111	2009-015974-36	Phase II prospective study on high dose myeloablative therapy, with peripheral stem cell support, in elderly patients (>=65 e <76 years) with aggressive relapsed or refractory non Hodgkin lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015974-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015974-36</a>	A7
112	2009-016136-12	PET-RIMCEB: Early PET adjusted rituximab-based intensified immunochemotherapy in young poor risk DLBCL patients A phase III study A randomized, open-label trial comparing intensified immunochemotherapy (Rituximab[R]-MegaCHOP/R-CHOP) with intensified immunochemotherapy (R-MegaCHOP/R-CHOP) followed by High Dose Therapy (BEAM) with autologous stem cell transplantation or observation in early PET negative young poor risk patients with CD20+ Diffuse Large B-Cell Lymphomas; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016136-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016136-12</a>	A7
113	2009-016378-34	An Open Label, Phase 1/2 Study of MEDI-551, a Humanized Monoclonal Antibody Directed Against CD19, in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Advanced B-Cell Malignancies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016378-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016378-34</a>	A4
114	2009-016947-20	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016947-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016947-20</a>	A1
115	2009-017279-77	Randomized Phase III study evaluating the non-inferiority of a treatment adapted to the early response evaluated with 18F-FDG PET compared to a standard treatment, for patients aged from 18 to 80 years with low risk (aa IPI = 0) diffuse large B-cells non hodgkin's lymphoma CD 20+; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017279-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017279-77</a>	A7
116	2009-017995-26	PHASE II STUDY OF MINI-CHOP PLUS OFATUMUMAB (O) IN NON PREVIOUSLY TREATED PATIENTS AGED OVER 80 YEARS WITH CD 20+ DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017995-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017995-26</a>	
117	2010-018780-42	Phase III Randomized, Open Label Study of Single Agent Ofatumumab Vs. Single Agent Rituximab in Indolent B-Cell Non Hodgkin Lymphoma Relapsed After Rituximab-Containing Therapy; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018780-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018780-42</a>	A4
118	2010-018866-21	Intensified program including Bendamustine followed by PBSC mobilization and high dose therapy and autograft for patients with relapsed or resistant CD 20+ Follicular Non Hodgkin Lymphoma, a multicenter, pivotal GITIL study; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018866-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018866-21</a>	A7
119	2010-019224-31	INTERGROUP TRIAL FOR CHILDREN OR ADOLESCENTS WITH B-CELL NHL OR B-AL, EVALUATION OF RITUXIMAB EFFICACY AND SAFETY IN HIGH RISK PATIENTS; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019224-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019224-31</a>	A7
120	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 REFRACTORY CD22-POSITIVE AGGRESSIVE NON-HODGKIN LYMPHOMA WHO ARE NOT CANDIDATES FOR INTENSIVE HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020147-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020147-12</a>	A4
121	2010-020363-21	An open-label, phase 2/3, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with progression of Hodgkin lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020363-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020363-21</a>	A1
122	2010-020820-23	A Phase 1/2 Study of CAT-8015 in Adult Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020820-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020820-23</a>	A3
123	2010-021086-73	HD-R3i - A prospective, randomized, placebo-controlled, international, multicenter phase I/II trial of RAD001 (everolimus) in combination with DHAP as induction therapy in patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021086-73">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021086-73</a>	A1
124	2010-022058-18	A PHASE II STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY OF CYCLOPHOSPHAMIDE AS SOLE GRAFT-VERSUS-HOST-PROPHYLAXIS AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION (OCTET-CY); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022058-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022058-18</a>	A4
125	2010-022102-41	A randomised, open label, multi-centre, Phase III study to investigate the efficacy of bendamustine compared to treatment of physician's choice in the treatment of subjects with indolent Non-	A4



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Hodgkin's Lymphoma (NHL) refractory to rituximab.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022102-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022102-41</a>	
126	2010-022155-33	A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab and Alkylating Agents; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022155-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022155-33</a>	A3
127	2010-022180-35	Ofatumumab in relapsed nodular lymphocyte predominant Hodgkin Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022180-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022180-35</a>	A1
128	2010-022812-37	A phase 2 trial of AZD1152 in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022812-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022812-37</a>	A7
129	2010-022844-19	Randomized phase III study of a treatment driven by early PET response compared to a treatment not monitored by early PET in patients with Ann Arbor Stage III-IV or high risk IIB Hodgkin lymphoma ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022844-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022844-19</a>	A7
130	2010-023125-38	Dose densified chemoimmunotherapy with early CNS prophylaxis in patients less than 65 years with high risk (aaPI $\geq$ 2) Diffuse Large B-Cell Lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023125-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023125-38</a>	A7
131	2010-023407-95	A randomized study comparing maintenance therapy with subcutaneous rituximab continued until progression with observation only in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin's lymphoma who completed and responded to rituximab-based immunochemotherapy induction and initial 2-year rituximab maintenance therapy administered subcutaneously.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023407-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023407-95</a>	A4
132	2010-024132-41	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH ADVANCED INDOLENT NON-HODGKIN'S LYMPHOMA EVALUATING THE BENEFIT OF GA101 (RO5072759) PLUS CHEMOTHERAPY COMPARED WITH RITUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY GA101 OR RITUXIMAB MAINTENANCE THERAPY IN RESPONDERS; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024132-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024132-41</a>	A1
133	2010-024194-39	ENSAYO DE FASE III, MULTICÉNTRICO, ABIERTO Y ALEATORIZADO PARA COMPARAR LA EFICACIA DE GA101 (RO5072759) EN COMBINACIÓN CON CHOP (G-CHOP) FRENTE A RITUXIMAB Y CHOP (R-CHOP) EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES (LDCBG) CD20 POSITIVO NO TRATADOS PREVIAMENTE A FASE III, MULTICENTER, OPEN-LABEL, RANDOMIZED TRIAL COMPARING THE EFFICACY OF GA101 (RO5072759) IN COMBINATION WITH CHOP (G-CHOP) VERSUS RITUXIMAB AND CHOP (R-CHOP) IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH CD20	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		POSITIVE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024194-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024194-39</a>	
134	2011-000033-36	A phase I/II study of lutetium (177Lu)-lilotomab satetraxetan (Betalutin®) antibody-radionuclide-conjugate for treatment of relapsed non-Hodgkin lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000033-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000033-36</a>	A7
135	2011-000097-56	ReBeL study, a randomized phase I/II trial of lenalidomide and rituximab with or without bendamustine in patients $\geq 18$ years with relapsed follicular lymphoma A HOVON/GLSG/NCRI study; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000097-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000097-56</a>	A7
136	2011-000124-15	An Open-Label, Multi-Center Phase I/IIa Dose Escalation Study to Investigate the Safety and Tolerability of Multiple Doses of Oral Tasidotin HCL in Patients with Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000124-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000124-15</a>	A7
137	2011-001240-29	A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001240-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001240-29</a>	A1
138	2011-001421-24	Rituximab plus Bendamustine as front line treatment in frail elderly ( $\geq 70$ years) patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma, a phase II multicenter study of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001421-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001421-24</a>	A7
139	2011-001491-20	A phase II trial to evaluate the safety, feasibility and efficacy of a salvage therapy consisting of the mTOR inhibitor Temsirolimus (Torisel™) added to the standard therapy of Rituximab and DHAP for the treatment of patients with relapsed or refractory diffuse large cell B-Cell lymphoma - the STORM trial; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001491-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001491-20</a>	A7
140	2011-001534-42	Treosulfan and 4 Gy TBI based conditioning with Rapamycin-based GvHD prophylaxis for allogeneic stem cell transplantation in patients with haematological malignancies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001534-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001534-42</a>	A3
141	2011-001616-57	A Phase 2 study of SAR245409 in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma, follicular lymphoma, or chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001616-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001616-57</a>	A3
142	2011-001955-35	Single Arm Phase II trial assessing the safety, compliance with and activity of Bezafibrate and medroxyProgesterone acetate (BaP) as non-toxic therapy against myeloid and lymphoid cancers;	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001955-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001955-35</a>	
143	2011-002565-38	A Phase 2 Randomized Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory DLBCL; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002565-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002565-38</a>	A1
144	2011-002792-42	A phase 3 open label randomized study to compare the efficacy and safety of rituximab plus lenalidomide ( CC-5013) versus rituximab plus chemotherapy followed by rituximab in subjects with previously untreated follicular lymphoma. ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002792-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002792-42</a>	A7
145	2011-002810-35	A Phase 1/2 Study of Lenalidomide in combination with Bendamustine (LEBEN) in relapsed and primary refractory Hodgkin Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002810-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002810-35</a>	A7
146	2011-002813-12	A Phase 3, Randomized, Parallel-Group, Active-Controlled, Double-Blind Study to Compare the Efficacy and Safety of CT-P10 With MabThera, Each Administered in Combination With Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone (CVP) in Patients With Advanced Follicular Lymphoma. ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002813-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002813-12</a>	A7
147	2011-002865-39	An open label, multicenter phase II study of intravenous SAR3419, an anti-CD19 antibody-maytansine conjugate, in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory Diffuse Large B Cell lymphomas; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002865-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002865-39</a>	A1
148	2011-002908-33	A randomized, double-blind, multi-center, multi-national Phase III trial to compare efficacy and safety of BI 695500 plus chemotherapy versus rituximab plus chemotherapy in patients with untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma. ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002908-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002908-33</a>	A1
149	2011-003494-29	FLT-PET vs FDG-PET Response Assessment in Diffuse Large B-cell Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003494-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003494-29</a>	A7
150	2011-003657-26	An open label non-randomized phase 2 study evaluating SAR3419, an anti-CD19 antibody - maytansine conjugate, administered as single agent by intravenous infusion to patients with relapsed or refractory CD19+ diffuse large B cell lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003657-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003657-26</a>	A1
151	2011-003769-14	R-CHOP-14 or R-CHOP-21 & consolidation PET-oriented radiotherapy (RT) in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) patients with low risk profile according to age-adjusted IPI (0 with bulky or 1) ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003769-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003769-14</a>	A7
152	2011-003824-12	Pilot phase II trial on safety and activity of secondary prophylaxis with Romiplostim in patients with non-Hodgkin lymphoma and	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		chemotherapy-induced thrombocytopenia; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003824-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003824-12</a>	
153	2011-004377-84	A randomized, open-label, multicenter, phase II trial evaluating the safety and activity of pinatuzumab vedotin (DCDT2980S) in combination with rituximab or polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab and a non-randomized phase Ib/II evaluation of polatuzumab vedotin in combination with obinutuzumab in patients with relapsed or refractory B-cell Non Hodgkin's Lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004377-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004377-84</a>	A3
154	2011-004908-37	Phase II study on activity and tolerability of intralesional rituximab in relapsed or refractory patients affected by indolent CD-20 positive lymphoma of conjunctiva; evaluation of activity of adding autologous serum in non-responding patients to rituximab alone.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004908-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004908-37</a>	A7
155	2011-005150-62	A Phase Ib/II study of OBINUTUZUMAB combined with LENALIDOMIDE for the treatment of relapsed/refractory follicular and Aggressive (DLBCL and MCL) B-cell Lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62</a>	A7
156	2011-005371-16	Phase II Trial to Evaluate the Efficacy of Fostamatinib in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005371-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005371-16</a>	A7
157	2011-005473-22	Very early FDG-PET/CT-response adapted therapy for advanced stage Hodgkin Lymphoma, a randomized phase III non-inferiority study of the EORTC Lymphoma Group.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005473-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005473-22</a>	A1
158	2011-005795-42	An Open-label, Multicenter Phase 1/2 Study of JNJ-40346527, an FMS Inhibitor, in Subjects with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005795-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005795-42</a>	A1
159	2011-005889-38	A UK multicentre phase II study of haploidentical stem cell transplantation in patients with haematological malignancies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005889-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005889-38</a>	A7
160	2011-006293-72	A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS 1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. A Companion Trial to Study GS-US-312-0116: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006293-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006293-72</a>	A1
161	2012-000251-14	A PHASE III MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY COMPARING CONSOLIDATION WITH (90)YTTRIUM-	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		LABELED IBRITUMOMAB TIUXETAN (ZEVALIN®) RADIOIMMUNOTHERAPY VS AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION (ASCT) IN PATIENTS WITH RELAPSED FOLLICULAR LYMPHOMA (FL) AGED 18-65 YEARS; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000251-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000251-14</a>	
162	2012-000600-15	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000600-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000600-15</a>	A1
163	2012-000669-19	A COMPARATIVE, RANDOMIZED, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTRE, PHASE IIIB STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY OF SUBCUTANEOUS (SC) RITUXIMAB VERSUS INTRAVENOUS (IV) RITUXIMAB BOTH IN COMBINATION WITH CHOP (R-CHOP) IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH CD20 POSITIVE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL).; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000669-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000669-19</a>	A1
164	2012-000694-23	A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000694-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000694-23</a>	A1
165	2012-001597-29	Tumor uptake of <sup>89</sup> Zirconium-ofatumumab and <sup>89</sup> Zirconium-rituximab in diffuse large B cell lymphoma patients; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001597-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001597-29</a>	A7
166	2012-001676-11	"MIRO" study (Molecularly Oriented Immuno-radio-therapy), a multicenter phase II trail for the treatment on molecular basis of stage I / II Follicular Lymphoma with local radiotherapy with / without Ofatumumab; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001676-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001676-11</a>	A7
167	2012-001790-86	A Randomized Multicenter Study Comparing Pixantrone + Rituximab with Gemcitabine + Rituximab in Patients with Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Who Have Relapsed after Therapy with CHOP-R or an Equivalent Regimen and are Ineligible for Stem Cell Transplant; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001790-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001790-86</a>	A3
168	2012-001947-31	Ofatumumab Induction and Maintenance in Elderly Patients with Poor Risk CLL in the Context of Allogeneic Transplantation: CLLX4 Trial; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001947-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001947-31</a>	A7
169	2012-002208-41	An open-label phase II study of BKM120 in patients with relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma, mantle cell lymphoma and follicular lymphoma;	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002208-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002208-41</a>	
170	2012-002602-52	Open-label, uncontrolled Phase II trial of intravenous PI3K inhibitor BAY 80-6946 in patients with relapsed, indolent or aggressive Non-Hodgkin's lymphomas ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002602-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002602-52</a>	A7
171	2012-002659-41	A Phase IIa, Open-Label, Multicenter Study of Single-Agent MOR00208, an Fc-Optimized Anti-CD19 Antibody, in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002659-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002659-41</a>	A3
172	2012-003097-45	Phase I/II feasibility study combining Brentuximab Vedotin (Adcetris) with second line salvage chemotherapy (DHAP) in Hodgkin lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first relapse who are eligible for high dose treatment followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003097-45">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003097-45</a>	A7
173	2012-003230-17	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTI-CENTRE STUDY TO EVALUATE PATIENT PREFERENCE WITH SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF RITUXIMAB VERSUS INTRAVENOUS RITUXIMAB IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH CD20+ DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA OR CD20+ FOLLICULAR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA GRADES 1, 2 OR 3A; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003230-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003230-17</a>	A1
174	2012-003392-18	A randomized phase III multicenter trial assessing efficacy and toxicity of a combination of Rituximab and Lenalidomide (R2) vs Rituximab alone as maintenance after chemoimmunotherapy with Rituximab-Bendamustine for relapsed/refractory FL patients not eligible for autologous transplantation (ASCT); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003392-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003392-18</a>	A7
175	2012-004013-13	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004013-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004013-13</a>	A4
176	2012-004034-42	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004034-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004034-42</a>	A4
177	2012-004083-21	An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of Tazemetostat (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] Inhibitor) as a Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B Cell Lymphomas; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004083-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004083-21</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
178	2012-004097-26	An Open-label, Multicenter, Single-arm, Phase 2 Study of PCI-32765 (ibrutinib) in Subjects with Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004097-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004097-26</a>	A3
179	2012-004190-12	Randomized, Double-blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8808 versus MabThera™ in Patients with Advanced CD20-Positive Follicular Lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004190-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004190-12</a>	A7
180	2012-004246-15	A Phase II study of oral JAK1/JAK2 inhibitor INC424 in adult patients with relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004246-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004246-15</a>	A1
181	2012-005157-23	A Phase I/II Study of Danusertib in Combination with Romidepsin in Adult Patients with Mature Peripheral T Cell Lymphoma (PTCL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005157-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005157-23</a>	A1
182	2012-005338-13	OFATUMUMAB-BENDAMUSTINE FOR RELAPSED/REFRACTORY INDOLENT LYMPHOMA, A MULTICENTER PHASE 2 TRIAL; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005338-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005338-13</a>	A7
183	2012-005580-27	MULTI-CENTER, PHASE II STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF HAPLOIDENTICAL BONE MARROW TRANSPLANTATION USING REDUCED INTENSITY CONDITIONING (RIC) REGIMEN AND POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE, IN PATIENTS WITH POOR PROGNOSIS LYMPHOMAS.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005580-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005580-27</a>	A7
184	2013-000076-16	BENEFIT - A multicenter phase II study evaluating BeEAM (Bendamustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) prior to autologous stem cell transplant for first and second chemosensitive relapses in patients with follicular lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000076-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000076-16</a>	A3
185	2013-000182-37	BRENTUXIMAB VEDOTIN ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN UNTREATED PATIENTS WITH STAGE I/II UNFAVOURABLE HODGKIN LYMPHOMA - A RANDOMIZED PHASE II LYSA-FIL-EORTC INTERGROUP STUDY; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000182-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000182-37</a>	A7
186	2013-000232-10	A Single-arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Who Are Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000232-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000232-10</a>	A1
187	2013-000256-18	A single-arm, open label, multi-center phase II study investigating oral everolimus tablets with dose titration in pediatric patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma;	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000256-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000256-18</a>	
188	2013-000445-39	A phase I/II open-label, dose escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical activity of GSK525762 in subjects with relapsed, refractory hematologic malignancies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000445-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000445-39</a>	A3
189	2013-000450-22	Sub-cutaneous Rituximab-miniCHOP versus Sub-cutaneous Rituximab-miniCHOP + lenalidomide (R2-miniCHOP) in Diffuse Large B Cell Lymphoma for patients of 80 years old or more. A multicentric phase III study of the LYSA.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000450-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000450-22</a>	A7
190	2013-000959-40	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Subjects With Newly Diagnosed Non-Germinal Center B-Cell Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000959-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000959-40</a>	A1
191	2013-001065-17	Phase II, randomised, multicentre study with two treatment arms (R-COMP versus R-CHOP) in newly diagnosed elderly patients (>60 years) with non-localised diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)/follicular lymphoma grade IIIb.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001065-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001065-17</a>	A1
192	2013-001245-14	A Phase 3, Double-blind, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Rituximab Plus Lenalidomide (CC-5013) Versus Rituximab Plus Placebo in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001245-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001245-14</a>	A7
193	2013-002110-12	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12</a>	A1
194	2013-002302-32	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Oral MLN9708 in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002302-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002302-32</a>	A3
195	2013-002405-61	A Phase 3 Study of IPI-145 versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002405-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002405-61</a>	A7
196	2013-002406-31	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of IPI-145 in Combination with Rituximab vs Rituximab in Subjects	A4



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		with Previously-Treated Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002406-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002406-31</a>	
197	2013-003093-27	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination with Either Bendamustine and Rituximab (BR) or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Subjects with Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003093-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003093-27</a>	A7
198	2013-003621-28	A Single-Arm, Open-Label Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) After Failure of Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) or After At Least Two Prior Multi-Agent Chemotherapy Regimens in Subjects Who Are Not Candidates for ASCT; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003621-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003621-28</a>	A3
199	2013-003639-31	A Study of IPI-145 and Ofatumumab in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Previously Enrolled in Study IPI-145-07; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003639-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003639-31</a>	A7
200	2013-003645-42	A single arm, Open-Label Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003645-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003645-42</a>	A3
201	2013-003749-40	A Phase Ib/II, open label study evaluating the safety and pharmacokinetics of GDC-0199 (ABT-199) in combination with Rituximab (R) or Obinutuzumab (G) plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) in patients with B Cell non-hodgkin's lymphoma (NHL) and DLBCL; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003749-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003749-40</a>	A3
202	2013-003893-29	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of copanlisib in combination with rituximab in patients with relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma (iNHL) - CHRONOS-3; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003893-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003893-29</a>	A4
203	2013-004008-20	A Phase 2 Study of IPI-145 in Subjects with Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004008-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004008-20</a>	A7
204	2013-004014-17	Phase II study with Ga101-DHAP as induction therapy in relapsed/refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) patients before High-Dose chemotherapy BEAM with autologous stem cell transplantation (ASCT).; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004014-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004014-17</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
205	2013-004394-27	Phase III study comparing R-CODOX-M/R-IVAC versus dose-adjusted EPOCH-R (DA-EPOCH-R) for patients with newly diagnosed high risk Burkitt lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004394-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004394-27</a>	A7
206	2013-004493-96	A Phase 1/3, Randomised, Parallel-Group, Active-Controlled, Double-Blind Study to Demonstrate Equivalence of Pharmacokinetics and Noninferiority of Efficacy for CT-P10 in Comparison With Rituxan, Each Administered in Combination With Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone (CVP) in Patients With Advanced Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004493-96">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004493-96</a>	A1
207	2013-004526-28	A Multi-Center, Phase III, Randomized Trial of Reduced Intensity(RIC) Conditioning and Transplantation of Double Unrelated Umbilical Cord Blood (dUCB) versus HLA-Haploidentical Related Bone Marrow (Haplo) for Patients with Hematologic Malignancies ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004526-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004526-28</a>	A7
208	2013-004635-69	A phase II study of obinutuzumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004635-69">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004635-69</a>	A7
209	2014-000074-19	Full title of the trial, Allogeneic Stem Cell Transplantation of NiCord®, Umbilical Cord Blood-derived Ex Vivo Expanded Stem and Progenitor Cells, in Adolescents and Adult Patients with Hematological Malignancies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000074-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000074-19</a>	A4
210	2014-000132-41	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF PF-05280586 VERSUS RITUXIMAB FOR THE FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH CD20-POSITIVE, LOW TUMOR BURDEN, FOLLICULAR LYMPHOMA; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000132-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000132-41</a>	A1
211	2014-000576-26	A PHASE II, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF GDC-0199 (ABT- 199) PLUS BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB (BR) IN COMPARISON WITH BR ALONE OR GDC-0199 PLUS RITUXIMAB (R) IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY FOLLICULAR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000576-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000576-26</a>	A4
212	2014-000835-17	PHASE I-II CLINICAL TRIAL FOR THE EVALUATION OF THE ROLE OF BRENTUXIMAB VEDOTIN PLUS ETOPOSIDE, SOLUMODERIN, HIGH DOSE ARA-C AND CIS-PLATIN IN THE TRANSPLANT AND POST-TRANSPLANT MANAGEMENT FOR PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA;	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000835-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000835-17</a>	
213	2014-000925-19	A randomized, double-blind Phase III study of copanlisib versus placebo in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma (iNHL) - CHRONOS-2; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000925-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000925-19</a>	A7
214	2014-001002-17	A prospective phase II study of bendamustine in patients aged over 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated by prednisone, vinblastine, and doxorubicin; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001002-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001002-17</a>	A7
215	2014-001361-28	A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or refractory follicular or diffuse large B-cell lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001361-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001361-28</a>	A7
216	2014-001509-42	Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001509-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001509-42</a>	A7
217	2014-001977-15	A Phase 2b Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001977-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001977-15</a>	A7
218	2014-002241-22	A Phase 1/2 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety and Tolerability of Urelumab Administered in Combination with Nivolumab in Advanced /Metastatic Solid Tumors and B Cell Non-Hodgkins Lymphoma. ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002241-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002241-22</a>	A3
219	2014-002654-39	A phase II study evaluating the effect of the addition of lenalidomide to R-CHOP for patients with newly diagnosed MYC positive DLBCL and BCL-U; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002654-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002654-39</a>	A7
220	2014-002722-13	Phase I/II feasibility study of Brentuximab Vedotin in refractory / relapsed Hodgkin lymphoma patients who are treated by chemotherapy (ICE) in second line and eligible for autologous transplantation; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002722-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002722-13</a>	A7
221	2014-003031-19	An international phase II trial assessing tolerability and efficacy of sequential Methotrexate-Aracytin-based combination and R-ICE combination, followed by high-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplant, in patients with systemic B-cell lymphoma with central nervous system involvement at diagnosis or relapse (MARIETTA regimen);	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003031-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003031-19</a>	
222	2014-003056-31	Phase 1/2 Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31</a>	A7
223	2014-003060-20	A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003060-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003060-20</a>	A7
224	2014-003171-39	Transfer of Streptamer-selected multi-antigen specific T cells to prevent infections and relapse and to reduce the risk of Graft-versus-Host Disease after allogeneic stem cell transplantation; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003171-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003171-39</a>	A7
225	2014-003588-39	Torch, A phase II study to determine the safety and efficacy of the dual mTORC inhibitor AZD2014 and to investigate additional toxicities in combination with rituximab in relapsed refractory DLBCL; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003588-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003588-39</a>	A1
226	2014-003629-16	A randomized phase II trial comparing BeEAM with BEAM as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation (ASCT) in lymphoma patients (BEB-trial); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003629-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003629-16</a>	A7
227	2014-004482-24	A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004482-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004482-24</a>	A7
228	2014-004509-34	Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CUDC-907 in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Including Patients With MYC Alterations; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004509-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004509-34</a>	A1
229	2014-004688-19	A Phase II, Single-Arm, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide Combined with MOR00208 in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004688-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004688-19</a>	A7
230	2014-004689-11	A Phase II/III, Randomised, Multicentre Study of MOR00208 with Bendamustine versus Rituximab with Bendamustine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL) Who Are Not Eligible for High-Dose Chemotherapy (HDC) and Autologous Stem-Cell Transplantation (ASCT); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004689-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004689-11</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
231	2014-004697-41	AN EARLY-PHASE, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ANTI-CD19 ANTIBODY (MPDL3280A) IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED SOLID TUMORS; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004697-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004697-41</a>	A1
232	2014-004780-21	GOAL trial, Rescue treatment with the monoclonal anti CD20-antibody Obinutuzumab (GA101) in combination with Pixantrone for the treatment of patients with relapsed Aggressive B-cell Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004780-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004780-21</a>	A7
233	2014-004794-16	An open label multicenter Phase Ib/II trial to determine the dose of BI 836826 in combination with gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) and the efficacy of BI 836826 - GemOx versus rituximab (R) with GemOx (R- GemOx) in patients with relapsed/refractory diffuse B-cell lymphoma (DLBCL) who are not eligible for, or have relapsed/progressed after autologous/allogenic stem cell transplant; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004794-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004794-16</a>	A3
234	2014-004848-36	An open-label, single-arm Phase II study in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) to evaluate efficacy and safety of treatment with single agent copanlisib and the impact of biomarkers thereupon.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004848-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004848-36</a>	A3
235	2014-005130-55	HD21 for advanced stages: Treatment optimization trial in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma; comparison of 4-6 cycles of escalated BEACOPP with 4-6 cycles of BrECADD.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005130-55">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005130-55</a>	A7
236	2014-005164-15	A prospective multicenter Phase 2 Study of the Chemotherapy-free Combination of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib) in Combination with Obinutuzumab (GA 101) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma (FL) and a High Tumor Burden ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005164-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005164-15</a>	A7
237	2014-005299-26	An Open Label, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Daratumumab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005299-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005299-26</a>	A3
238	2014-005324-10	A Phase 3, Randomised, Parallel-Group, Active-Controlled, Double-Blind Study to Compare Efficacy and Safety between CT-P10 and Rituxan in Patients with Low Tumour Burden Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005324-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005324-10</a>	A1
239	2014-005382-79	A phase II study with bendamustine plus brentuximab vedotin in Hodgkin's lymphoma and CD30 + peripheral T-cell lymphoma in first salvage setting, the BBV regimen.;	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005382-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005382-79</a>	
240	2014-005582-73	A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP 196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005582-73">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005582-73</a>	A7
241	2014-005674-11	A PHASE 1/2 STUDY OF NIVOLUMAB (IND# 124729) IN CHILDREN, ADOLESCENTS, AND YOUNG ADULTS WITH RECURRENT OR REFRACTORY SOLID TUMORS AS A SINGLE AGENT AND IN COMBINATION WITH IPILIMUMAB; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005674-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005674-11</a>	A7
242	2015-000366-66	Dose Optimization Study of Idelalisib in Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000366-66">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000366-66</a>	A7
243	2015-000758-39	A phase 1/2 study of the combination of pixantrone, etoposide, bendamustine and, in CD-20 positive tumors, rituximab in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin lymphomas of B- or T-cell phenotype - the P[R]EBEN study; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000758-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000758-39</a>	A7
244	2015-001088-38	A Phase III, randomized, double-blind, controlled, multicenter study of intravenous PI3K inhibitor copanlisib in combination with standard immunochemotherapy versus standard immunochemotherapy in patients with relapsed indolent non-Hodgkin's lymphoma (iNHL) - CHRONOS-4; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001088-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001088-38</a>	A7
245	2015-001111-12	An open label, Phase Ia/Ib dose finding study with BI 894999 orally administered once a day in patients with advanced malignancies, with repeated administration in patients with clinical benefit; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001111-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001111-12</a>	A7
246	2015-001364-19	A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of MPDL3280A in combination with either obinutuzumab plus bendamustine or obinutuzumab plus CHOP in patients with follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001364-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001364-19</a>	A3
247	2015-001570-17	A Phase 2 study of the antibody-radionuclide-conjugate 177Lu-DOTA-HH1 (Betalutin™) in patients with CD37-positive relapsed follicular lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001570-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001570-17</a>	A3
248	2015-001671-51	A RANDOMIZED, OPEN LABEL, PHASE 2 STUDY OF RITUXIMAB AND BENDAMUSTINE WITH OR WITHOUT BRENTUXIMAB VEDOTIN FOR RELAPSED OR REFRACTORY CD30-POSITIVE DIFFUSE LARGE B CELL	A4

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		LYMPHOMA ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001671-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001671-51</a>	
249	2015-001697-17	A Phase 1 Study to Assess Safety and Tolerability of REGN1979, an anti-CD20 x anti- CD3 bispecific monoclonal antibody, and REGN2810, an anti-programmed death-1 monoclonal antibody, in Patients with B-cell Malignancies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001697-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001697-17</a>	A7
250	2015-001998-40	A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VEDOTIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND RITUXIMAB IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VEDOTIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001998-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001998-40</a>	A7
251	2015-001999-22	A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VEDOTIN AND LENALIDOMIDE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR OR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001999-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001999-22</a>	A4
252	2015-002100-83	A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA . ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002100-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002100-83</a>	A3
253	2015-002467-42	A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of Atezolizumab in combination with obinutuzumab plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002467-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002467-42</a>	A3
254	2015-002846-30	BIO-CHIC-Study BIOmarker driven and dose intensified CHemoImmunoTherapy with early CNS prophylaxis in patients less than 65 years with high risk diffuse large B-cell lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002846-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002846-30</a>	A7
255	2015-003128-30	Phase II trial of the Btk-inhibitor Ibrutinib in patients with relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003128-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003128-30</a>	A1
256	2015-003318-26	Phase II, open-label, not comparative, multicenter study of multiple doses of NEPA (Netupitant+Palonosetron) in preventing chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) in patient with	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Non Hodgkin's Lymphoma receiving salvage chemotherapy followed by high dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cells support.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003318-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003318-26</a>	
257	2015-003554-41	A phase I/II "minor histocompatibility antigen UTA2-1 loaded, PD-L silenced Dendritic cell vaccination trial after allogeneic Stem Cell Transplantation to improve the safety and efficacy of Donor Lymphocyte Infusions.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003554-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003554-41</a>	A7
258	2015-004061-87	A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Debio 1562 in Combination with Rituximab in Patients with Relapsed and/or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Other Forms of Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004061-87">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004061-87</a>	A7
259	2015-004063-36	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 714 in Adult Patients with Type II Refractory Celiac Disease, an In Situ Small Bowel T Cell Lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004063-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004063-36</a>	A1
260	2015-004729-15	A Phase 2, Randomized Study of Duvelisib Administered in Combination with Rituximab vs R-CHOP in Subjects with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004729-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004729-15</a>	A7
261	2015-004830-81	A multicenter study to evaluate the anti-viral activity of an interferon-free treatment with ledipasvir/sofosbuvir (G1 and G4) and sofosbuvir/velpatasvir (G2 and G3) for patients with hepatitis C virus-associated indolent B-cell lymphomas; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004830-81">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004830-81</a>	A7
262	2015-004845-25	A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and rituximab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004845-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004845-25</a>	A3
263	2015-004984-35	Tazemetostat Rollover Study (TRuST), An Open-Label, Rollover Study ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004984-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004984-35</a>	A7
264	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) ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86</a>	A7
265	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	A7



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		(r/r ALL) (ZUMA-4); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30</a>	
266	2015-005053-12	A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005053-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005053-12</a>	A7
267	2015-005382-23	Phase 1/2 Study Of Intratumoral G100 With Or Without Pembrolizumab or Rituximab In Patients With Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005382-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005382-23</a>	A3
268	2015-005390-21	Multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Ibrutinib in combination with rituximab, gemcitabine, oxaliplatin and dexamethasone followed by Ibrutinib maintenance in patients with refractory/relapsed non-GCB diffuse large B-cell lymphoma non candidates to ASCT; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005390-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005390-21</a>	A1
269	2016-000286-23	Phase I/II, First in Human, Dose Escalation Trial of TL-895 in Subjects with Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies and Expansion in Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Relapsed/Refractory Small Lymphocytic Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000286-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000286-23</a>	A7
270	2016-000755-27	FIRST LINE THERAPY OF ADVANCED STAGE FOLLICULAR LYMPHOMA IN PATIENTS < 60 YEARS NOT ELIGIBLE FOR STANDARD IMMUNOCHEMOTHERAPY AND ALL PATIENTS ≥ 60 YEARS Prospective randomized evaluation of single agent GA101 versus GA101 plus Bendamustine followed by GA101; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000755-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000755-27</a>	A7
271	2016-001058-16	A Phase II Trial of Idelalisib in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001058-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001058-16</a>	A1
272	2016-001211-21	Phase I-II study combining Brentuximab Vedotin with second line salvage chemotherapy (R-DHAP) in CD30 positive diffuse large B-cell lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first relapse who are eligible for high dose treatment followed by autologous stem cell transplantation; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001211-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001211-21</a>	A7
273	2016-001681-28	An Open-Label, Rollover Protocol for Patients Previously Enrolled in Millennium-Sponsored Ixazomib Studies.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001681-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001681-28</a>	A7
274	2016-001860-12	A phase I/II, multicenter, open-label study of MAK683 in adult patients with advanced malignancies ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001860-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001860-12</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
275	2016-002044-16	A Phase 2/3 Multi-center Study of Evaluate the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Subjects with Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002044-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002044-16</a>	A3
276	2016-002059-89	Therapy of Nodal Follicular Non-Hodgkin Lymphoma (WHO grade 1/2) in Clinical Stage I/II using Response Adapted Involved Site Radiotherapy in Combination with Gazyvaro; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002059-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002059-89</a>	A7
277	2016-002205-19	A Phase 2, Multicenter, International, Open-Label, Safety and Efficacy Study of INCB050465 in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002205-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002205-19</a>	A7
278	2016-002260-14	Secured access to pembrolizumab for adult patients with selected rare cancer types.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002260-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002260-14</a>	A7
279	2016-002272-27	Improvement of Outcome in Elderly Patients or Patients not eligible for high-dose chemotherapy with Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma in first Relapse or Progression by adding Nivolumab to Gemcitabine, Oxaliplatin plus Rituximab in case of B-cell lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002272-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002272-27</a>	A7
280	2016-002347-41	Risk-based, response-adapted, Phase II open-label trial of nivolumab + brentuximab vedotin (N + Bv) for children, adolescents, and young adults with relapsed/refractory (R/R) CD30 + classic Hodgkin lymphoma (cHL) after failure of first-line therapy, followed by brentuximab + bendamustine (Bv + B) for participants with a suboptimal response. CheckMate 744, CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002347-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002347-41</a>	A7
281	2016-002480-34	A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY OR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002480-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002480-34</a>	A3
282	2016-002509-21	A randomized, open-label, multicenter, phase III, 2-arm study comparing efficacy and tolerability of the intensified variant 'dose-dense/dose-intense ABVD' (ABVD DD-DI) with an interim PET response-adapted ABVD program as upfront therapy in advanced-stage classical Hodgkin Lymphoma (HL).; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002509-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002509-21</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
283	2016-002626-37	Nivolumab and AVD in earlystage unfavorable classical Hodgkin lymphoma - A GHSR randomized, multicenter phase II trial; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002626-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002626-37</a>	A7
284	2016-002654-21	A PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB WITH RITUXIMAB, GEMCITABINE AND OXALIPLATIN IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA WHO ARE NOT CANDIDATES FOR HIGH-DOSE THERAPY.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002654-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002654-21</a>	A7
285	2016-002904-15	PHASE 1B/PHASE 3 MULTICENTER STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION REGIMENS THAT INCLUDE AN IMMUNE AGONIST, EPIGENETIC MODULATOR, CD20 ANTAGONIST AND/OR CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002904-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002904-15</a>	A1
286	2016-002966-29	Tisagenlecleucel versus standard of care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma, A randomized, open label, phase III trial (BELINDA); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002966-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002966-29</a>	A7
287	2016-002972-29	Pilot study on the infusion of differentiated autologous T-cells from peripheral blood, expanded and transduced with a lentivirus to express a chimeric antigen receptor with anti-CD19 specificity (A3B1) conjugated with the co-stimulatory regions 4-1BB and CD3z (ARI-0001 cells) in patients with CD19+ leukemia or lymphoma refractory to therapy; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002972-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002972-29</a>	A7
288	2016-003255-30	A Phase 2 Open-Label Study to Determine the Effect of Blinatumomab on Minimal Residual Disease in Subjects With High-risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma Post-autologous Hematopoietic Stem-cell Transplantation; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003255-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003255-30</a>	A1
289	2016-003408-29	A Phase 1b/2 Trial of Hu5F9-G4 in Combination with Rituximab or Rituximab + Chemotherapy in Patients with Relapsed/Refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003408-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003408-29</a>	A7
290	2016-003703-62	A phase II study of metronomic chemotherapy in elderly non-fit patients (>65 years) with aggressive B-Cell lymphomas.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003703-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003703-62</a>	A7
291	2016-003716-12	Phase 2 Study of TAK-659 in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma After at Least 2 Prior Lines of Chemotherapy; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003716-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003716-12</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
292	2016-003736-21	A Phase 1/2 Proof-of-Concept Study of the Combination of Acalabrutinib and Vistusertib in Subjects with Relapsed/Refractory B-cell Malignancies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003736-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003736-21</a>	A3
293	2016-004010-10	PETReA, Phase 3 evaluation of PET-guided, Response-Adapted therapy in patients with previously untreated, high tumour burden follicular lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004010-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004010-10</a>	A7
294	2016-004718-90	A Phase 2b Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Ublituximab + TGR-1202 with or without Bendamustine and TGR-1202 alone in Patients with Previously Treated Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90</a>	A7
295	2016-005039-34	Phase 1-2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Activity of ASTX660 in Subjects with Advanced Solid Tumors and Lymphomas; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005039-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005039-34</a>	A7
296	2016-005061-31	A PHASE II TRIAL EVALUATING COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005061-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005061-31</a>	A7
297	2017-000106-38	A Phase 2, Single-arm, Multi-cohort, Multi-center Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects with Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND WORLD); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000106-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000106-38</a>	A7
298	2017-000241-49	A Phase 2, multi-center, open label study of NIR178 in combination with PDR001 in patients with selected advanced solid tumors and non-Hodgkin lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000241-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000241-49</a>	A7
299	2017-000302-37	A phase IIa study of Rituximab and Varlilumab in relapsed or refractory B-cell malignancies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000302-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000302-37</a>	A7
300	2017-000498-35	Very early FDG-PET-response adapted targeted therapy for advanced Hodgkin lymphoma, a single-arm phase II study; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000498-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000498-35</a>	A7
301	2017-000719-17	A multicentre, phase II, open label, single arm study of pixantrone in patients with CD20-positive relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab, ifosfamide and etoposide.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000719-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000719-17</a>	A7
302	2017-001123-53	An Open-label, Uncontrolled, Multicenter Phase II Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) in Children and Young Adults with Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma with Inadequate (Slow Early) Response to Frontline Chemotherapy (KEYNOTE 667).;	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001123-53">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001123-53</a>	
303	2017-001491-35	A Phase I/IIA, Multi-Centre, Open-Label, Dose-Escalation Study with Expansion Arms to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of CB-103 Administered Orally in Adult Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumours and Haematological Malignancies Characterised by Alterations of the NOTCH Signalling Pathway; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001491-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001491-35</a>	A7
304	2017-001552-54	An International, Phase 2, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Combined with Obinutuzumab Compared With Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001552-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001552-54</a>	A7
305	2017-001624-22	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of INCB050465, a PI3K $\hat{I}$ Inhibitor, in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001624-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001624-22</a>	A7
306	2017-001748-36	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial of GEN3013 in Patients with Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001748-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001748-36</a>	A7
307	2017-002023-21	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF POLATUZUMAB VEDOTIN IN COMBINATION WITH RITUXIMAB AND CHP (R-CHP) VERSUS RITUXIMAB AND CHOP (R-CHOP) IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002023-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002023-21</a>	A7
308	2017-002139-41	An Open-Label Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of REGN1979, an anti CD20 x anti-CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed or Refractory B-cell non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002139-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002139-41</a>	A7
309	2017-002290-19	A Phase 3b randomized study of lenalidomide (CC-5013) plus rituximab maintenance therapy followed by lenalidomide single-agent maintenance versus rituximab maintenance in subjects with relapsed/refractory follicular, marginal zone or mantle cell lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002290-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002290-19</a>	A7
310	2017-002444-32	Maintenance Brentuximab Vedotin (Bv) Following Allogeneic Stem Cell Transplantation for Hodgkin Lymphoma Patient, A Prospective, Multicenter, Phase II Study; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002444-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002444-32</a>	A7
311	2017-002605-35	A phase II study evaluating the feasibility and clinical efficacy of atezolizumab consolidation treatment in high risk diffuse large B-	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		cell lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002605-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002605-35</a>	
312	2017-002849-30	A Phase I/IIA Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRzeta and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002849-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002849-30</a>	A1
313	2017-003256-22	Ibrutinib and Standard Immuno-Chemotherapy (R-CHOEP-14) In Younger, High-Risk Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003256-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003256-22</a>	A7
314	2017-003334-82	Abscopal Effect of Radiotherapy and Nivolumab in anti-PD1 Pretreated Relapsed or Refractory classical Hodgkin Lymphoma - An international multicenter Phase II trial; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003334-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003334-82</a>	A7
315	2017-003511-20	Molecular imaging of zirconium-89-labeled atezolizumab in high-risk diffuse large B-cell lymphoma prior to atezolizumab treatment; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003511-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003511-20</a>	A7
316	2017-003631-12	A phase II study evaluating the effect of DA-EPOCH-R induction followed by nivolumab consolidation in patients with newly diagnosed high grade B cell lymphoma (HGBL) with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003631-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003631-12</a>	A7
317	2017-003689-28	A Phase Ib/II Trial of Combined SGN-35 (BrentuximabVedotin) Therapy with cyclophosphamide, procarbazine, prednisone, etoposide and mitoxantrone (BrEPEM) for Older Patients with Untreated Hodgkin Lymphoma (HL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003689-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003689-28</a>	A7
318	2017-003909-17	Randomized Phase 3 Study evaluating the Efficacy and the Safety of Oral Azacitidine (CC-486) compared to Investigator's Choice Therapy in Patient with Relapsed or Refractory Angioimmunoblastic T cell Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003909-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003909-17</a>	A7
319	2017-003935-12	ATRIUM: A phase 1 trial to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and preliminary antitumor activity of ascending doses of combined therapy with ATR inhibitor AZD6738 and gemcitabine, Using a Model based design.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003935-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003935-12</a>	A7
320	2017-004345-24	A PHASE 2, OPEN LABEL STUDY TO EVALUATE SAFETY AND CLINICAL ACTIVITY OF AVELUMAB (BAVENCIO) IN COMBINATION WITH AXITINIB (INLYTA) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC PREVIOUSLY TREATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER OR	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		TREATMENT NAÏVE CISPLATIN-INELIGIBLE UROTHELIAL CANCER.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004345-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004345-24</a>	
321	2017-004506-18	A phase 2 open-label study of Betalutin in combination with rituximab in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma (Archer-1); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004506-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004506-18</a>	A7
322	2017-004630-29	A phase II, open label, multicenter trial of Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) as single agent in patients with relapsed/refractory BCL-2 positive peripheral T cell lymphoma not otherwise specified (PTCL-NOS), angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and other nodal T-cell lymphomas of T-follicular helper origin (TFH).; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004630-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004630-29</a>	A7
323	2017-005019-15	A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in pediatric patients with relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) (BIANCA); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15</a>	A7
324	2018-000108-41	A Phase 1b/2 Dose-Escalation and Cohort-Expansion Study of the Noncovalent, Reversible Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, SNS 062, in Patients With B-Lymphoid Malignancies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000108-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000108-41</a>	A3
325	2018-000356-18	Individualized dosing of fludarabine during innate allo SCT: A randomized phase II study (TARGET Study); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000356-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000356-18</a>	A7
326	2018-000929-32	A global randomized multicenter Phase 3 trial to compare the efficacy and safety of JCAR017 to standard of care in adult subjects with high-risk, transplant-eligible relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas (TRANSFORM); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000929-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000929-32</a>	A7
327	2018-001141-13	AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE Ib/II TRIAL EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF MOSUNETUZUMAB (BTCT4465A) IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VEDOTIN IN PATIENTS WITH B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001141-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001141-13</a>	A7
328	2018-001229-18	Idelalisib (I) in combination with Obinutuzumab (G) for the treatment of patients with relapsed / refractory follicular lymphoma, multicentric phase II single arm study.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001229-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001229-18</a>	A7
329	2018-001246-34	A phase 1 / 2, open-label, single arm, multicohort, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of JCAR017 in pediatric subjects with relapsed/refractory B-ALL and B-NHL (TRANSCEND	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		PEDALL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001246-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001246-34</a>	
330	2018-001366-42	A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001366-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001366-42</a>	A7
331	2018-001456-34	A Phase 1-2, First-in-Human Study of CX-2029 in Adults with Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumors or Diffuse Large B-cell Lymphomas; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001456-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001456-34</a>	A7
332	2018-001557-27	A PHASE 4, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF TWO INOTUZUMAB OZOGAMICIN DOSE LEVELS IN ADULT PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA ELIGIBLE FOR HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AND WHO HAVE RISK FACTOR(S) FOR VENO-OCCLUSIVE DISEASE; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001557-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001557-27</a>	A7
333	2018-001701-82	Open-label, Single-Arm, Phase 2 Study of Oral HDAC-inhibitor Abexinostat in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001701-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001701-82</a>	A7
334	2018-002364-44	MALIBU trial - Phase II study of combination ibrutinib and rituximab in untreated marginal zone lymphomas; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002364-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002364-44</a>	A7
335	2018-002556-32	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002556-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002556-32</a>	A7
336	2018-002625-38	A Phase 1/2 Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Loncastuximab Tesirine and Ibrutinib in Patients with Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma (LOTIS-3); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002625-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002625-38</a>	A7
337	2018-002752-33	A phase I/II trial towards the safety and efficacy of preemptive vaccination with PD-L silenced, minor histocompatibility antigen UTA2-1 peptide-loaded Dendritic Cells after Allogeneic Stem Cell Transplantation ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002752-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002752-33</a>	A7
338	2018-002896-17	Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study of Zandelisib (ME 401) in Subjects with Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma After Failure of Two or More Prior Systemic Therapies - The TIDAL Study; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002896-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002896-17</a>	A7
339	2018-003255-38	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE ARM STUDY OF GAZYVA SHORT DURATION INFUSION (SDI) IN PATIENTS	A1



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED FOLLICULAR LYMPHOMA; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003255-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003255-38</a>	
340	2018-003340-24	A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-305 in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003340-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003340-24</a>	A7
341	2018-003560-31	A prospective multicenter phase 2 study of copanlisib in combination with rituximab and CHOP chemotherapy (COPA-R-CHOP) in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003560-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003560-31</a>	A7
342	2018-003889-14	R-MINI-CHOP versus R-MINI-CHP in combination with polatuzumab-vedotin, as primary treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma, $\geq 80$ years, or frail $\geq 75$ years - an open label randomized Nordic Lymphoma Group phase III trial - NLG-LBC7 ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003889-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003889-14</a>	A7
343	2018-003916-38	A Phase 1/2 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety and Efficacy of Allogeneic CRISPR-Cas9-Engineered T Cells (CTX110) in Subjects with Relapsed or Refractory B-Cell Malignancies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003916-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003916-38</a>	A7
344	2018-004038-13	A Prospective Multicenter Phase 2 Study of the Chemotherapy-Free Combination of the Intravenous Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) Inhibitor Copanlisib in Combination with Obinutuzumab in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma (FL) and a High Tumor Burden.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004038-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004038-13</a>	A7
345	2018-004223-36	A Randomised, Double-blind, Parallel-group, Phase III Study to Compare the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Proposed Rituximab Biosimilar (DRL_RI) with MabThera® in Subjects with Previously Untreated, Stage II-IV, Cluster of Differentiation (CD)20-Positive, Low Tumour Burden Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004223-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004223-36</a>	A7
346	2018-004356-38	An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004356-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004356-38</a>	A7
347	2019-000111-84	An Open-label, Phase 1b/2 Study of Acalabrutinib Alone or in Combination Therapy in Subjects with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000111-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000111-84</a>	A7
348	2019-000159-14	Prospective study on the incidence of hepatitis B virus reactivation in untreated patients with diffuse Large B-Cell Lymphoma/Chronic Lymphoid Leukemia HBsAg-positive treated with Rituximab, Chemotherapy and Tenofovir Alafenamide.;	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000159-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000159-14</a>	
349	2019-001003-20	A Phase II Open-label Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of AFM13 in Patients with Relapsed or Refractory CD30-positive Peripheral T-cell Lymphoma or Transformed Mycosis Fungoides (REDIRECT).; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001003-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001003-20</a>	A7
350	2019-001073-86	Safety, Pharmacodynamics and Efficacy of MT-3724 for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory DLBCL; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001073-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001073-86</a>	A7
351	2019-002373-59	A prospective, multicenter randomized phase II trial investigating Gemcitabine/Oxaliplatin/Rituximab with or without Tafasitamab (MOR208) for patients with relapsed/refractory Aggressive Lymphoma (GOAL II).; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002373-59">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002373-59</a>	A7
352	2019-002419-24	A multi-centre phase II trial of GvHD prophylaxis following unrelated donor stem cell transplantation comparing Thymoglobulin vs. Calcineurin inhibitor or Sirolimus-based post-transplant cyclophosphamide; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002419-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002419-24</a>	A7
353	2019-002499-14	RELYAGE (Relapse LYmphoma AGEd) , Assessment of survival and autonomy with Rituximab-Lenalidomide and Rituximab-Chemotherapy for elderly patients with relapsed diffuse large-B cell lymphoma , a randomized phase II; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002499-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002499-14</a>	A7
354	2019-002666-12	A phase I/Ib open-label, multi-center dose escalation study of JBH492 in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) and Non Hodgkin's Lymphoma (NHL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002666-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002666-12</a>	A7
355	2019-002752-16	Safety and Efficacy of GEN3009 (DuoHexaBody®-CD37) in Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma - A First-in-Human, Open-label, Phase I/IIa Dose Escalation Trial with Dose Expansion Cohorts; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002752-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002752-16</a>	A7
356	2019-003333-42	A Phase 1b/3 double-blind, randomized, active-controlled, 3-stage, biomarker adaptive study of tazemetostat or placebo in combination with lenalidomide plus rituximab in subjects with relapsed/refractory follicular lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003333-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003333-42</a>	A7
357	2019-003847-31	A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced-stage, relapsed/refractory cancer (EVICTON Study); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
358	2019-003983-28	A phase 2, multicenter, single-arm study of retreatment with brentuximab vedotin in subjects with relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma (cHL) or CD30-expressing peripheral T cell lymphoma (PTCL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003983-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003983-28</a>	A7
359	2019-004081-18	A PHASE 2, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICOHORT, MULTICENTER TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF JCAR017 IN ADULT SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY INDOLENT B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL) (Transcend FL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004081-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004081-18</a>	A7
360	2019-004898-63	Copanlisib in combination with Rituximab-Bendamustine in patients with Relapsed-Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma, a multicentric Phase II trial; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004898-63">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004898-63</a>	A7
361	2020-000241-14	A Phase 3 Randomized Study of Loncastuximab Tesirine Combined with Rituximab Versus Immunochemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (LOTIS-5); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000241-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000241-14</a>	A7
362	2020-000354-10	A PHASE 1/2, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO ASSESS SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PRELIMINARY EFFICACY OF CC-220, ALONE AND IN COMBINATION WITH AN ANTI-CD20 MONOCLONAL ANTIBODY (MAB) IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY LYMPHOMAS; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000354-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000354-10</a>	A7
363	2020-000409-94	An Open Label, Phase 2 Study to Evaluate Activity and Safety of Daratumumab in combination with Bortezomib and Dexamethasone in patients with Relapsed or Refractory Plasmablastic lymphoma (DALYA trial).; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000409-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000409-94</a>	A7
364	2020-000605-84	A Phase 2/3, Multicenter Randomized Study of Rituximab-Gemcitabine-Dexamethasone-Platinum (R-GDP) with or without Selinexor in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (RR DLBCL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000605-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000605-84</a>	A7
365	2020-000845-15	A Phase 1b/2, Open-Label Trial to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3xCD20) in Combination with Other Agents in Subjects with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000845-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000845-15</a>	A7
366	2020-001642-18	A Modular Phase I/II, Open-label, Multicentre Study to Assess AZD4573 in Novel Combinations with Anti-cancer Agents in	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Patients with Advanced Haematological Malignancies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001642-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001642-18</a>	
367	2020-002017-18	Clinical trial assessing the immunogenicity of an anti-pneumococcal combined vaccination strategy in adult patients treated for an acute leukemia or a lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002017-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002017-18</a>	A7
368	2020-002324-36	A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-1026 in Participants with Hematologic Malignancies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002324-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002324-36</a>	A7
369	2020-002336-74	A dual-cohort, open-label, phase 2 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) in the frontline treatment of subjects with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) with less than 10% CD30 expression; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002336-74">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002336-74</a>	A7
370	2020-002382-33	Radiation-Free Therapy for the Initial treatment of Good prognosis early non-bulky HL, defined by a low Metabolic Tumor Volume and a negative interim PET after 2 chemotherapy cycles-RAFTING; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002382-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002382-33</a>	A7
371	2020-002686-33	A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Active Comparator, Multicenter, Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin or Placebo in Combination With Lenalidomide and Rituximab in Subjects with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002686-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002686-33</a>	A7
372	2020-002990-84	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the efficacy and safety of tafasitamab plus lenalidomide in addition to R-CHOP versus R-CHOP in previously untreated, high-intermediate and high-risk patients with newly-diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002990-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002990-84</a>	A7
373	2020-003016-27	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003016-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003016-27</a>	A7
374	2020-003695-40	A Phase 2 Randomized Study of Loncastuximab Tesirine Versus Idelalisib in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (LOTIS 6); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003695-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003695-40</a>	A7
375	2020-003735-16	A RANDOMIZED NON COMPARATIVE PHASE II STUDY OF LACUTAMAB WITH GEMOX VERSUS GEMOX ALONE IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003735-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003735-16</a>	A7
376	2020-003908-14	A pivotal Phase II randomised, multi-centre, open-label study to evaluate the efficacy and safety of MB-CART2019.1 compared to	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		standard of care therapy in participants with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R-R DLBCL), who are not eligible for high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003908-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003908-14</a>	
377	2020-003946-36	Phase 1/2 Study of TAK-981 in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory CD20-Positive Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003946-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003946-36</a>	A7
378	2020-003999-40	A global multicenter phase 1/2 trial of EO2463, a novel microbial-derived peptide therapeutic vaccine, as monotherapy, and in combination with lenalidomide and rituximab, for treatment of patients with indolent NonHodgkin's Lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003999-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003999-40</a>	A7
379	2020-004199-16	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled, Multicenter Study of Zandelisib (ME-401) in Combination with Rituximab Versus Standard Immunochemotherapy in Patients with Relapsed Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (iNHL) - The COASTAL Study; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004199-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004199-16</a>	A7
380	2020-004407-13	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Addition to Rituximab Versus Lenalidomide in Addition to Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma Grade 1 to 3a or R/R Marginal Zone Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004407-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004407-13</a>	A7
381	2020-004583-26	A Phase 1 and 2a open-label study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, immunogenicity and antitumor activity of LAVA-051 in patients with relapsed or refractory CD11d-positive chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma or acute myeloid leukemia; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004583-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004583-26</a>	A7
382	2020-004954-31	Single-Arm, Phase 2 Study of Valemetostat Tosylate Monotherapy in Subjects with Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma ; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004954-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004954-31</a>	A7
383	2020-005225-81	A PHASE II OPEN-LABEL STUDY EVALUATING VALEMETOSTAT TOSYLATE AS A SINGLE AGENT IN PATIENTS WITH RELAPSE/REFRACTORY B-CELL LYMPHOMA; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005225-81">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005225-81</a>	A7
384	2020-005239-53	PHASE III RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY EVALUATING EFFICACY AND SAFETY OF MOSUNETUZUMAB IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE IN COMPARISON TO RITUXIMAB IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE IN PATIENTS WITH FOLLICULAR LYMPHOMA AFTER AT LEAST ONE LINE OF	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		SYSTEMIC THERAPY; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005239-53">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005239-53</a>	
385	2020-005591-35	A Phase 1b/2a Basket Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Combination Therapy With the Anti-CD19 Monoclonal Antibody Tafasitamab and the PI3K delta Inhibitor Parsaclisib in Adult Participants With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia (topMIND); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005591-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005591-35</a>	A7
386	2021-000870-27	A Modular Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of Capivasertib in Patients with Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (CAPITAL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000870-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000870-27</a>	A7
387	2021-001037-39	A Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Venetoclax-Obinutuzumab Retreatment in Patients with Recurring Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001037-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001037-39</a>	A7
388	2021-003397-32	A Phase 2 Open-label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Zilovetamab Vedotin (MK-2140) in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003397-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003397-32</a>	A7
<b>ICTRP</b>			
1	EUCTR2021-006398-41-Outside-EU/EEA	A Study of Tazemetostat on Safety in Subject With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma With Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) Gene Mutation in Japan; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006398-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006398-41</a>	A7
2	JPRN-jRCT2031210529	A Phase II Study of YHI-1702; <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210529">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210529</a>	A7
3	ISRCTN49178226	An open-label, multicenter, Phase I trial evaluating the pharmacokinetics, safety, and efficacy of mosunetuzumab as a single agent in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma; <a href="https://www.isrctn.com/ISRCTN49178226">https://www.isrctn.com/ISRCTN49178226</a>	A7
4	IRCT20210612051548N4	Radioimmunotherapy with <sup>177</sup> Lu-DOTA-RITUXIMAB in B-cell lymphoma; <a href="http://en.irct.ir/trial/59589">http://en.irct.ir/trial/59589</a>	A7
5	NCT05152459	Tazemetostat in Combination With Umbralisib and Ublituximab for the Treatment Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05152459">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05152459</a>	A7
6	NCT05077527	Immune Cell Therapy (CAR-T) for the Treatment of Patients With HIV and B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05077527">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05077527</a>	A7
7	EUCTR2019-003333-42-IT	Study of tazemetostat or placebo in combination with lenalidomide plus rituximab in subjects with relapsed/refractory follicular	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003333-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003333-42</a>	
8	NCT05075603	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumor Activity of NT-17 (Efineptakin Alfa) Post-Tisagenlecleucel (Kymriah®) in Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma Subjects; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05075603">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05075603</a>	A7
9	JPRN-jRCT2031210296	A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Parsaclisib Plus Investigator's Choice of Either Rituximab or Obinutuzumab in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma; <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210296">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210296</a>	A7
10	EUCTR2020-005591-35-ES	A Phase 1b/2a Basket Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Tafasitamab and Parsaclisib in Adult Participants With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005591-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005591-35</a>	A7
11	NCT04998669	Loncastuximab Tesirine in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04998669">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04998669</a>	A7
12	NCT05025800	ALX148, Rituximab and Lenalidomide for the Treatment of Indolent and Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05025800">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05025800</a>	A7
13	NCT04994587	Study of LUCAR-20S in Patients With R/R NHL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04994587">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04994587</a>	A7
14	NCT04989621	Orelabrutinib Plus Rituximab Followed by Maintenance With Orelabrutinib for Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma(RR FL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04989621">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04989621</a>	A7
15	CTRI/2021/07/035030	Oral chemotherapy for patients with lymphoma who are not fit/unwilling for injectable chemotherapy; <a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=55416">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=55416</a>	A7
16	NCT05003141	PSB202 in Patients With Previously Treated-, Relapsed-, Indolent B-Cell Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05003141">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05003141</a>	A7
17	NCT04995536	CpG-STAT3 siRNA CAS3/SS3 and Localized Radiation Therapy for the Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell NHL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04995536">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04995536</a>	A7
18	EUCTR2021-000870-27-ES	A phase 2 trial to study safety and efficacy of Capivasertib in patients with blood cancer where disease or cancer cell grows after a period of remission or response to treatment does not last very long; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000870-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000870-27</a>	A7
19	EUCTR2018-001229-18-IT	Idelalisib (I) in combination with Obinutuzumab (G) for the treatment of patients with relapsed / refractory follicular lymphoma: multicentric phase II single arm study.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001229-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001229-18</a>	A7
20	EUCTR2017-004630-29-IT	A phase II, open label, multicenter trial of Venetoclax as single agent in patients with relapsed/refractory BCL-2 positive peripheral	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		T cell lymphoma not otherwise specified (PTCL-NOS), angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and other nodal T-cell lymphomas of T-follicular helper origin (TFH); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004630-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004630-29</a>	
21	NCT04889716	CAR-T Followed by Bispecific Antibodies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04889716">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04889716</a>	A7
22	NCT04855253	Study of E7777 Prior to Kymriah for R/R DLBCL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04855253">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04855253</a>	A7
23	NCT04849351	Clinical Study of HMPL-689 for Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma and Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04849351">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04849351</a>	A7
24	NCT04870853	Cardiovascular Events Among Adults Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma Treated With Standard of Care Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04870853">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04870853</a>	A7
25	NCT04844086	RPM CD19-mbIL15-CAR-T Cells in Patient With Advanced Lymphoid Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04844086">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04844086</a>	A7
26	NCT04834024	MIL62 Combined With Lenalidomide Versus Lenalidomide for Patients With Rituximab Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04834024">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04834024</a>	A7
27	NCT04836507	Study of Efficacy and Safety of CRC01 in Adult Large B-cell Lymphoma Patients; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04836507">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04836507</a>	A7
28	NCT04830137	A Study of NX-2127 in Adults With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04830137">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04830137</a>	A7
29	NCT04795869	Brentuximab Vedotin and Pembrolizumab in Treating Patients With Recurrent Peripheral T-Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04795869">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04795869</a>	A7
30	NCT04796857	Tislelizumab in Combination With Lenalidomide in Refractory and Relapsed Elderly Patients With Non-GCB DLBCL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04796857">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04796857</a>	A7
31	NCT04796922	To Evaluate Efficacy and Safety of Parsaclisib Plus Either Rituximab or Obinutuzumab in R/R Follicular Lymphoma (FL) and Marginal Zone Lymphoma (MZL) (CITADEL-302); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04796922">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04796922</a>	A7
32	NCT04836832	Acalabrutinib and Duvelisib for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04836832">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04836832</a>	A7
33	CTRI/2021/02/031578	A study to evaluate the effectiveness of 177-Lu-DOTA Rituximab drug in adult patients diagnosed with the recurrence of low-grade B-cell lymphomas (a type of blood cancer).; <a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=44138">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=44138</a>	A7
34	NCT04775745	Study of Oral Administration of LP-168 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Malignancies.; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04775745">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04775745</a>	A7



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
35	NCT04767308	Safety and Efficacy of CT125A Cells for Treatment of Relapsed/Refractory CD5+ Hematopoietic Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04767308">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04767308</a>	A7
36	NCT04750941	Study of Copanlisib and Ketogenic Diet; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04750941">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04750941</a>	A7
37	NCT04762160	SYMPHONY-2, A Trial to Examine Combination of Tazemetostat and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04762160">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04762160</a>	A7
38	NCT04745832	Phase 3 Study of Zandelisib (ME-401) in Combination With Rituximab in Patients With iNHL - (COASTAL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04745832">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04745832</a>	A7
39	EUCTR2020-004199-16-HU	Study of Zandelisib (ME-401) in Combination with Rituximab Versus Standard Therapy in Patients with Relapsed Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (iNHL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004199-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004199-16</a>	A7
40	ChiCTR2100042779	An Open-Label, Multicenter Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of BEBT-908 in the Treatment of Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Lymphoplasmacytoid Lymphoma /Waldenström Macroglobulinemia, and Marginal Zone Lymphoma; <a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=121052">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=121052</a>	A7
41	NCT04712097	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mosunetuzumab in Combination With Lenalidomide in Comparison to Rituximab in Combination With Lenalidomide in Patients With Follicular Lymphoma After at Least One Line of Systemic Therapy; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04712097">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04712097</a>	A7
42	NCT04699461	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine Versus Idelalisib in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04699461">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04699461</a>	A7
43	NCT04680052	A Phase 3 Study to Assess Efficacy and Safety of Tafasitamab Plus Lenalidomide and Rituximab Compared to Placebo Plus Lenalidomide and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma.; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04680052">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04680052</a>	A7
44	NCT04833504	Clinical Follow-up Study of CD19 CAR-T Expressing IL7 and CCL19 for Relapsed or Refractory B Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04833504">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04833504</a>	A7
45	NCT04659044	Polatuzumab Vedotin, Venetoclax, and Rituximab and Hyaluronidase Human for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04659044">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04659044</a>	A7
46	NCT04635683	Lenalidomide, Umbralisib, and Ublituximab for the Treatment of Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04635683">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04635683</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
47	NCT04640779	Low-Dose Selinexor and Choline Salicylate for the Treatment of Patients With Residual, Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04640779">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04640779</a>	A7
48	NCT04722601	A Dose-Finding and Efficacy Study of Venetoclax, CC-486, and Obinutuzumab in Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04722601">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04722601</a>	A7
49	NCT04618081	Revlimid® Capsules General Drug Use-results Surveillance (Relapsed or Refractory FL and MZL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04618081">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04618081</a>	A7
50	NCT04599634	Venetoclax With Obinutuzumab and Magrolimab (VENOM) in Relapsed and Refractory Indolent B-cell Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04599634">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04599634</a>	A7
51	NCT04594642	A Study of TNB-486 in Subjects With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04594642">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04594642</a>	A7
52	NCT04587388	Towards Personalized Medicine for Refractory/Relapsed Follicular Lymphoma Patients: the Cantera/Lupiae Registry; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04587388">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04587388</a>	A7
53	NCT04587687	Brentuximab Vedotin and Bendamustine for the Treatment of Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04587687">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04587687</a>	A7
54	NCT04578600	CC-486, Lenalidomide, and Obinutuzumab for the Treatment of Recurrent or Refractory CD20 Positive B-cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04578600">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04578600</a>	A7
55	EUCTR2019-003333-42-HU	Study of tazemetostat or placebo in combination with lenalidomide plus rituximab in subjects with relapsed/refractory follicular lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003333-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003333-42</a>	A7
56	NCT04545762	Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells for Treatment of Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04545762">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04545762</a>	A7
57	NCT04542824	Trial of the Safety and Efficacy of Epcoritamab in Japanese Subjects With R/R B-NHL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04542824">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04542824</a>	A7
58	NCT04488354	Long-term Follow-up Study for Patients Treated With CLBR001 CAR-T; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04488354">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04488354</a>	A7
59	NCT04476459	Camrelizumab in Combination With Apatinib in Refractory and Relapsed DLBCL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04476459">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04476459</a>	A7
60	JPRN-JapicCTI-205372	An Open-Label Study of Parsaclisib, in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (CITADEL-213); <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205372">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205372</a>	A7
61	NCT04464200	19(T2)28z1xx Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells in People With B-Cell Cancers; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04464200">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04464200</a>	A7
62	NCT04450069	CLBR001 and SWI019 in Patients With Relapsed / Refractory B-cell Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04450069">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04450069</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
63	EUCTR2020-000354-10-DE	A study to evaluate how safe is CC-220, how is the body affected by CC-220, and a preliminary idea on how CC-220 works, when given alone or together with a medicine to treat cancer, in patients with lymphoma that is not responding to treatment or that has re-appeared.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000354-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000354-10</a>	A7
64	NCT04434937	Open-Label Study of Parsaclisib, in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (CITADEL-213); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04434937">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04434937</a>	A7
65	NCT04432506	Anakinra for the Reduction of CAR-T Toxicity in Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04432506">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04432506</a>	A7
66	NCT04431089	Efficacy and Safety of SHC014748M in Patients With Relapsed or Refractory Follicular (FL) or Marginal Zone (MZL) Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04431089">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04431089</a>	A7
67	NCT04379167	A Phase 2 Clinical Study of YY-20394 in Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04379167">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04379167</a>	A7
68	NCT04370405	A Study of YY-20394 in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04370405">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04370405</a>	A7
69	ChiCTR2000032427	Clinical study of Duvelisib in subjects with relapsed and refractory follicular lymphoma; <a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=52855">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=52855</a>	A7
70	NCT04707079	A Safety and Efficacy Study of Duvelisib in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04707079">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04707079</a>	A7
71	NCT04447716	An Early Phase Study of Venetoclax, Lenalidomide, and Rituximab/Hyaluronidase in Slow-Growing Lymphomas That Have Come Back After Treatment or Have Not Responded to Treatment; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04447716">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04447716</a>	A7
72	ChiCTR2000031730	Open-label, single-center phase II clinical trial of low-dose dicitabine combined with triplezumab for the treatment of recurrent refractory follicular lymphoma; <a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=52068">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=52068</a>	A7
73	NCT04324879	A Study of TQ-B3525 in the Treatment of Relapsed / Refractory Follicular Lymphoma (FL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04324879">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04324879</a>	A7
74	NCT04323657	TC-110 T Cells in Adults With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04323657">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04323657</a>	A7
75	NCT04305444	Study of a Triple Combination Therapy, DTRM-555, in Patients With R/R CLL or R/R Non-Hodgkin's Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04305444">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04305444</a>	A7
76	NCT04298879	IBI376 in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma/Marginal Zone Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04298879">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04298879</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
77	NCT04246086	A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab + Lenalidomide (+Len) or Glofitamab + Len With or Without Obinutuzumab; and Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SC Versus IV Mosunetuzumab + Len in Participants With R/R Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04246086">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04246086</a>	A7
78	NCT04245839	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04245839">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04245839</a>	A7
79	NCT04234048	Phase 1 Trial of ST-001 nanoFenretinide in Relapsed/Refractory T-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04234048">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04234048</a>	A7
80	NCT04251065	A Multicenter Clinical Trial of Daratumumab in Combination With Gemcitabine, Dexamethasone and Cisplatin in Patients With Relapsed/Refractory CD38 Positive PTCL-NOS, Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma AITL and Other Nodal Lymphomas of T Follicular Helper Cells Origin; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04251065">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04251065</a>	A7
81	NCT04223765	Study of Kappa Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Lymphocytes Co-Expressing the Kappa and CD28 CARs for Relapsed/Refractory Kappa+ Non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma.; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04223765">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04223765</a>	A7
82	NCT04590820	Oral Tazemetostat in Combination With Rituximab in R/R FL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04590820">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04590820</a>	A7
83	NCT04205409	Nivolumab for Relapsed, Refractory, or Detectable Disease Post Chimeric Antigen Receptor T-cell Treatment in Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04205409">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04205409</a>	A7
84	NCT04224493	Study in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04224493">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04224493</a>	A7
85	NCT04195633	Donor Stem Cell Transplant With Treosulfan, Fludarabine, and Total-Body Irradiation for the Treatment of Hematological Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04195633">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04195633</a>	A7
86	NCT04191187	Reduced Intensity Flu/Mel/TBI Conditioning for HAPLO HCT Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04191187">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04191187</a>	A7
87	JPRN-jRCTs041190084	Obinutuzumab plus bendamustine therapy in patients with relapsed follicular lymphoma: a single armed, multicentre, phase 2 trial; <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041190084">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041190084</a>	A7
88	NCT04176913	Study of LUCAR-20S in Patients With R/R NHL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04176913">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04176913</a>	A7
89	NCT04184414	The Clinical Application of Chimeric Antigen Receptor T Cells in the Treatment of CD19 Positive Recurrent Refractory B Cell-derived Hematological Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04184414">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04184414</a>	A7
90	NCT04156828	Copanlisib and Combination Chemotherapy for the Treatment of Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Relapsed Grade 3b Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04156828">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04156828</a>	
91	NCT04205838	Anakinra in Preventing Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome in Patients With Recurrent or Refractory Large B-cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04205838">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04205838</a>	A7
92	NCT04110301	MIL62 Plus Lenalidomide for Patients With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (FL and MZL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04110301">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04110301</a>	A7
93	NCT04088890	Autologous CD22 CAR T Cells in Adults w/ Recurrent or Refractory B Cell Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04088890">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04088890</a>	A3
94	NCT04089215	CD19-targeted CAR T Cells for Relapsed and Refractory (R/R) Non-Hodgkins Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04089215">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04089215</a>	A3
95	NCT04082936	A Safety and Pharmacokinetic Study of IGM-2323 in Subjects With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04082936">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04082936</a>	A7
96	JPRN-jRCT2031190079	A Phase II, Multi-Center, Investigator-Initiated Study of Dasatinib against AITL and Other T Follicular Helper Cell Lymphoma; <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031190079">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031190079</a>	A7
97	NCT04049513	ENABLE (Engaging Toll-like Receptor Signalling for B-cell Lymphoma Chimeric Antigen Receptor Therapy); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04049513">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04049513</a>	A7
98	NCT04036448	A Non-interventional Study of REVLIMID® (Lenalidomide) Treatment of IPSS Low- or Intermediate-1-risk Myelodysplastic Syndromes Associated With a Deletion 5q or Refractory/Relapsed Mantle Cell Lymphoma in Korea; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04036448">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04036448</a>	A7
99	NL7865	Towards personalized medicine for refractory/relapsed Follicular Lymphoma patients: the Cantera/Lupiae registry; <a href="https://trialregister.nl/trial/7865">https://trialregister.nl/trial/7865</a>	A7
100	NCT04021082	CELTIC-1: A Phase 2B Study of Cerdulatinib in Patients With Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04021082">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04021082</a>	A7
101	NCT03999697	A Clinical Research of CD22-Targeted CAR-T in B Cell Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03999697">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03999697</a>	A7
102	NCT03997968	A Phase 1/2 Study of CYT-0851, an Oral RAD51 Inhibitor, in B-Cell Malignancies and Advanced Solid Tumors; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03997968">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03997968</a>	A7
103	NCT04007029	Modified Immune Cells (CD19/CD20 CAR-T Cells) in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04007029">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04007029</a>	A7
104	EUCTR2018-003916-38-DE	A study to learn about the safety and efficacy of CTX110(the "study drug product") to treat certain types of blood cancer;	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003916-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003916-38</a>	
105	NCT03934567	A Multi-Center Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral Abexinostat as Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03934567">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03934567</a>	A7
106	NCT03939026	Safety and Efficacy of ALLO-501 Anti-CD19 Allogeneic CAR T Cells in Adults With Relapsed/Refractory Large B Cell or Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03939026">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03939026</a>	A7
107	JPRN-jRCTs051180181	Bendamustine Convert Study; <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051180181">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051180181</a>	A7
108	NCT03892044	Duvelisib and Nivolumab in Treating Patients With Richter Syndrome or Transformed Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03892044">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03892044</a>	A7
109	NCT03890289	Idelalisib+Obinutuzumab in Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03890289">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03890289</a>	A7
110	NCT03888105	Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of Odronexamab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03888105">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03888105</a>	A7
111	NCT03921879	Safety and Efficacy of OT-82 in Participants With Relapsed or Refractory Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03921879">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03921879</a>	A7
112	EUCTR2018-001701-82-GR	A phase 2 clinical trial designed to investigate the safety and effectiveness of the investigational product Abexinostat, in patients with relapsed or refractory Follicular Lymphoma. All subjects will receive the study drug Abexinostat.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001701-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001701-82</a>	A7
113	EUCTR2018-001701-82-HU	A phase 2 clinical trial designed to investigate the safety and effectiveness of the investigational product Abexinostat, in patients with relapsed or refractory Follicular Lymphoma. All subjects will receive the study drug Abexinostat.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001701-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001701-82</a>	A7
114	NCT03806179	Study of Safety and Efficacy of Betalutin and Rituximab in Patients With FL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03806179">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03806179</a>	A7
115	JPRN-jRCTs031180072	Bendamustine for allogeneic transplantation; <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031180072">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031180072</a>	A7
116	NCT03768505	Zandelisib (ME-401) in Subjects With Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma After Failure of Two or More Prior Therapies (TIDAL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03768505">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03768505</a>	A7
117	NCT03720457	Human CD19 Targeted T Cells Injection(CD19 CAR-T) Therapy for Relapsed and Refractory CD19-positive Lymphoma.; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03720457">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03720457</a>	A7
118	NCT03682796	Study of TRPH-222 in Patients With Relapsed and/or Refractory B-Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03682796">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03682796</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
119	NCT03671018	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mosunetuzumab (BTCT4465A) in Combination With Polatuzumab Vedotin in B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03671018">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03671018</a>	A7
120	NCT03663894	Clinical Characteristics and Outcomes of Relapsed Follicular Lymphoma After Autologous Stem Cell Transplantation at Rituximab Era; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03663894">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03663894</a>	A7
121	ChiCTR1800017686	Anti-CD19 CAR-T Cell Therapy for relapsed and refractory CD19-positive lymphoma; <a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=29929">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=29929</a>	A7
122	NCT03622788	Cytokine-Treated Veto Cells in Treating Patients With Hematologic Malignancies Following Stem Cell Transplant; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03622788">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03622788</a>	A7
123	NCT03598998	Pembrolizumab and Pralatrexate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03598998">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03598998</a>	A7
124	NCT03583424	Venetoclax, Carmustine, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Participants With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03583424">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03583424</a>	A7
125	NCT03579927	CAR.CD19-CD28-zeta-2A-iCasp9-IL15-Transduced Cord Blood NK Cells, High-Dose Chemotherapy, and Stem Cell Transplant in Treating Participants With B-cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03579927">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03579927</a>	A7
126	NCT03600441	Study of Abexinostat in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03600441">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03600441</a>	A7
127	EUCTR2015-004984-35-PL	Rollover Study for Tazemetostat; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004984-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004984-35</a>	A7
128	NCT03571828	Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AMG 562 in Subjects With r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, or Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03571828">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03571828</a>	A7
129	NCT03568929	Safety Profile of Idelalisib in Patients With Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03568929">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03568929</a>	A7
130	NCT03625037	GEN3013 Trial in Patients With Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03625037">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03625037</a>	A3
131	NCT03547115	A Phase 1 Study of Voruciclib in Subjects With B-Cell Malignancies or AML; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03547115">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03547115</a>	A7
132	NCT03552692	Use of Venetoclax as Single Agent in Patients With Relapsed/Refractory BCL-2 Positive Peripheral T Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03552692">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03552692</a>	A1
133	NCT03525665	Study on the Role of FDG-PET in Patients With FL at Time of Relapse/Progression; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525665">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525665</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
134	NCT03520920	BTK Inhibitor BGB-3111 in Chinese Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (Non-GCB) and Indolent Lymphoma (FL and MZL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03520920">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03520920</a>	A3
135	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; <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183914">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183914</a>	A1
136	NCT03479268	Pevonedistat and Ibrutinib in Treating Participants With Relapsed or Refractory CLL or Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03479268">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03479268</a>	A7
137	NCT03465891	Study of the PD-L1 Inhibitor Atezolizumab With or Without Low-dose, Local Radiation in Patients With Relapsed or Refractory Advanced Stage Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03465891">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03465891</a>	A3
138	NCT03460977	PF-06821497 Treatment Of Relapsed/Refractory SCLC, Castration Resistant Prostate Cancer, and Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03460977">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03460977</a>	A7
139	NCT03440567	Avelumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03440567">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03440567</a>	A7
140	NCT03410004	Chidamide for Patients With Relapse or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03410004">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03410004</a>	A7
141	NCT03401853	Rituximab, Pembrolizumab, and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma or Diffuse Large B Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03401853">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03401853</a>	A7
142	EUCTR2017-004506-18-NO	Treatment of lymphoma with targeted internal radiation therapy (Betalutin) in combination with rituximab; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004506-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004506-18</a>	A7
143	EUCTR2016-004718-90-ES	A Phase 2b Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Ublituximab + TGR-1202 with or without Bendamustine and TGR-1202 alone in Patients with Previously Treated Non-Hodgkin's lymphoma (Non-Hodgkin lymphoma is an uncommon cancer that develops in the lymphatic system, which is a network of vessels and glands spread throughout your body).; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90</a>	A7
144	NCT03381768	Peptide Vaccination Against PD-L1 and PD-L2 in Relapsed Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03381768">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03381768</a>	A7
145	EUCTR2017-001624-22-ES	A multicenter, open-label, randomized study comparing INCB050465 to idelalisib in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001624-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001624-22</a>	A7



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
146	NCT03373305	Brentuximab Vedotin and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-Cell Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03373305">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03373305</a>	A7
147	NCT03610061	A Trial of Radiotherapy and Durvalumab in DLBCL and FL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03610061">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03610061</a>	A7
148	NCT03321643	Atezolizumab, Gemcitabine, Oxaliplatin, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03321643">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03321643</a>	A7
149	EUCTR2017-001552-54-CZ	A Phase 2 Study combining BGB-3111 with Obinutuzumab compared with Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001552-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001552-54</a>	A7
150	NCT03316573	A Phase 2 Study of Pembrolizumab in Patients With Histiocyte/Dendritic Cell Neoplasms and Biologically Selected Subtypes of Relapsed/Refractory Aggressive Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03316573">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03316573</a>	A1
151	NCT03314974	Myeloablative Allo HSCT With Related or Unrelated Donor for Heme Disorders; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03314974">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03314974</a>	A7
152	EUCTR2017-001624-22-CZ	A multicenter, open-label study of INCB050465 in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001624-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001624-22</a>	A7
153	EUCTR2017-001624-22-GB	A multicenter, open-label study of INCB050465 in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001624-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001624-22</a>	A7
154	NCT03310619	A Safety and Efficacy Trial of JCAR017 Combinations in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies (PLATFORM); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03310619">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03310619</a>	A7
155	EUCTR2016-005061-31-FR	EVALUATION OF THE COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005061-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005061-31</a>	A7
156	NCT03276468	Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03276468">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03276468</a>	A7
157	NCT03277729	A Phase I/II Study to Evaluate the Safety of Cellular Immunotherapy Using Autologous T Cells Engineered to Express a CD20-Specific Chimeric Antigen Receptor for Patients With Relapsed or Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03277729">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03277729</a>	A7
158	RPCEC00000251	CIMAbior® in CD20-positive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000251-En">https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000251-En</a>	A7
159	NCT03269669	Obinutuzumab With or Without Umbralisib, Lenalidomide, or Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Refractory Grade I-IIIa Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03269669">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03269669</a>	
160	JPRN-JapicCTI-173679	A Study of TAK-659 as a Single Agent in Adult East Asian Participants With Non-Hodgkin Lymphoma (NHL); <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173679">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173679</a>	A3
161	ISRCTN15025004	A phase IIa study of rituximab and varlilumab in relapsed or refractory B-cell malignancies; <a href="http://isrctn.com/ISRCTN15025004">http://isrctn.com/ISRCTN15025004</a>	A7
162	EUCTR2017-002290-19-DE	Rituximab maintenance will be compared to „lenalidomide plus rituximab maintenance followed by lenalidomide only maintenance“ for relapsed/refractory Follicular, Marginal Zone or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002290-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002290-19</a>	A7
163	EUCTR2016-004808-60-DE	Treatment of patients with CD19+ hematologic disease with T lymphocytes transduced retrovirally with a third generation CAR; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004808-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004808-60</a>	A7
164	NCT03221348	A Phase I Study of Intravenous CHO-H01 in Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03221348">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03221348</a>	A7
165	NCT03210662	Pembrolizumab and External Beam Radiation Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03210662">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03210662</a>	A7
166	NCT03185494	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by Tandem CAR T Cells Targeting CD19 and CD22; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03185494">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03185494</a>	A7
167	NCT03178201	TGR1202 in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03178201">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03178201</a>	A3
168	NCT03162536	A Study of Nemtabrutinib (MK-1026) (ARQ 531) in Participants With Selected Hematologic Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03162536">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03162536</a>	A7
169	NCT03153462	Axicabtagene Ciloleucele Expanded Access Study; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03153462">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03153462</a>	A7
170	NCT03150329	Pembrolizumab and Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Follicular Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03150329">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03150329</a>	A7
171	NCT03147885	Selinexor Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced B Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03147885">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03147885</a>	A3
172	NCT03126019	An Open-Label Study of INCB050465 in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (CITADEL-203); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126019">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126019</a>	A7
173	NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucele in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03105336">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03105336</a>	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
174	NCT03097770	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by Tandem CAR T Cells Targeting CD19 and CD20; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03097770">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03097770</a>	A7
175	NCT03128359	High Dose Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft Versus Host Disease in Patients With Hematological Malignancies Undergoing Myeloablative or Reduced Intensity Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03128359">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03128359</a>	A1
176	NCT03077828	Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03077828">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03077828</a>	A7
177	NCT03057418	Open-label Study of Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Auri?im; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03057418">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03057418</a>	A7
178	NCT03039114	Study Evaluating Safety and Efficacy of INCB050465 Combined With Bendamustine and Obinutuzumab in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (CITADEL-102); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03039114">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03039114</a>	A7
179	NCT03035331	Dendritic Cell Therapy, Cryosurgery, and Pembrolizumab in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03035331">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03035331</a>	A7
180	NCT03019640	Umbilical Cord Blood NK Cells, Rituximab, High-Dose Chemotherapy, and Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03019640">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03019640</a>	A7
181	NCT03019666	Ph I Trial of NAM NK Cells and IL-2 for Adult Pts With MM and NHL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03019666">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03019666</a>	A7
182	EUCTR2016-002972-29-ES	Pilot study on the infusion of ARI-0001 cells in patients with CD19+ leukemia or lymphoma refractory to therapy; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002972-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002972-29</a>	A7
183	NCT03011814	Durvalumab With or Without Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Cutaneous or Peripheral T Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03011814">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03011814</a>	A7
184	NCT03010358	Entospletinib and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03010358">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03010358</a>	A7
185	NCT03015896	Nivolumab and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03015896">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03015896</a>	A7
186	NCT03003546	Nab-paclitaxel/Rituximab-coated Nanoparticle AR160 in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03003546">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03003546</a>	A7
187	EUCTR2016-004718-90-GB	A Phase 2b Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Ublituximab + TGR-1202 with or without Bendamustine and TGR-1202 alone in Patients with Previously Treated Non-Hodgkin's lymphoma (Non-Hodgkin lymphoma is an	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		uncommon cancer that develops in the lymphatic system, which is a network of vessels and glands spread throughout your body); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90</a>	
188	NCT02992522	Obinutuzumab, Venetoclax, and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02992522">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02992522</a>	A7
189	NCT02989532	Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02989532">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02989532</a>	A3
190	NCT02981745	Study of Safety,Efficacy and Pharmacokinetics of CT-1530 in Patients With Relapsed or Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Waldenstrom's Macroglobulinemia; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02981745">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02981745</a>	A7
191	NCT02956382	Ibrutinib and Venetoclax in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02956382">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02956382</a>	A7
192	NCT02950220	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02950220">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02950220</a>	A7
193	NCT02927964	TLR9 Agonist SD-101, Ibrutinib, and Radiation Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Grade 1-3A Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02927964">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02927964</a>	A7
194	EUCTR2016-002480-34-DE	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Obinutuzumab in Combination with Idasanutlin and Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma and Obinutuzumab or Rituximab in combination with Idasanutlin and Venetoclax in patients with relapsed or refractory or diffuse large B-Cell lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002480-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002480-34</a>	A3
195	NCT02914938	A Study of ME-401 in Subjects With CLL/SLL, FL, and B-cell Non Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02914938">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02914938</a>	A7
196	EUCTR2016-001681-28-ES	The aim of the study is to provide patients with certain kinds of cancer continued access to the same drug they have received in a previous study, if they have benefited from the use of the drug.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001681-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001681-28</a>	A7
197	NCT02892695	PCAR-119 Bridge Immunotherapy Prior to Stem Cell Transplant in Treating Patients With CD19 Positive Leukemia and Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02892695">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02892695</a>	A7
198	NCT02869633	Ibrutinib in Treating Patients With Refractory or Relapsed Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02869633">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02869633</a>	A7
199	NCT02851589	Study Evaluating the Efficacy and Safety of PCAR-019 in CD19 Positive Relapsed or Refractory Leukemia and Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02851589">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02851589</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
200	NCT02819583	CAR-T Cell Immunotherapy in CD19 Positive Relapsed or Refractory Leukemia and Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02819583">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02819583</a>	A7
201	NCT02797470	Gene Therapy in Treating Patients With Human Immunodeficiency Virus-Related Lymphoma Receiving Stem Cell Transplant; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02797470">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02797470</a>	A7
202	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.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86</a>	A7
203	NCT02729896	A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02729896">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02729896</a>	A3
204	NCT02722668	UCB Transplant for Hematological Diseases Using a Non Myeloablative Prep; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02722668">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02722668</a>	A7
205	NCT02721407	Anti-CD22 CAR-T Therapy for CD19-refractory or Resistant Lymphoma Patients; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02721407">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02721407</a>	A7
206	NCT02702141	A Safety Study of SGN-CD19B in Patients With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02702141">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02702141</a>	A3
207	NCT02685670	Competitive Transfer of aCD19-TCRz-CD28 and aCD19-TCRz-CD137 CAR-T Cells for B-cell Leukemia/Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02685670">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02685670</a>	A7
208	NCT02677155	Sequential Intranodal Immunotherapy (SIIT) Combined With Anti-PD1 (Pembrolizumab) in Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02677155">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02677155</a>	A7
209	NCT02669017	Study of ADCT-402 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Lineage Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02669017">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02669017</a>	A3
210	NCT02652715	Salvia Hispanica Seed in Reducing Risk of Disease Recurrence in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02652715">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02652715</a>	A7
211	NCT02650999	Pembrolizumab in Patients Failing to Respond to or Relapsing After CAR T Cell Therapy for Relapsed or Refractory Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02650999">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02650999</a>	A3
212	NCT02631577	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination With Obinutuzumab Plus Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02631577">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02631577</a>	A3
213	NCT02631044	Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND-NHL-001); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02631044">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02631044</a>	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
214	NCT02626884	Ibrutinib in Relapsed Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02626884">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02626884</a>	A7
215	NCT02624986	A Study of Idasanutlin in Combination With Obinutuzumab in Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) and in Combination With Rituximab in R/R Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Participants; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624986">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624986</a>	A3
216	NCT02611323	A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02611323">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02611323</a>	A7
217	NCT02652910	Memory-enriched CAR-T Cells Immunotherapy for B Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02652910">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02652910</a>	A7
218	NCT02610998	Study of Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) Abexinostat, Combined With Ibrutinib, in Subjects With Relapsed/Refractory (R/R) Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02610998">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02610998</a>	A7
219	NCT02605694	Duvelisib With Rituximab vs R-CHOP in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (FRESCO); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02605694">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02605694</a>	A7
220	NCT02600897	A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab in Combination With Polatuzumab Vedotin and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02600897">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02600897</a>	A4
221	NCT02592876	Treatment Study of Denintuzumab Mafodotin (SGN-CD19A) Plus RICE Versus RICE Alone for Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02592876">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02592876</a>	A4
222	NCT02587299	Study of Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) Abexinostat, Combined With Ibrutinib, in Subjects With R/R Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02587299">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02587299</a>	A7
223	NCT02568553	Lenalidomide and Blinatumomab for the Treatment of Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02568553">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02568553</a>	A7
224	EUCTR2015-002100-83-DE	A Safety and Efficacy Study of Obinutuzumab in Combination with Idasanutlin in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma and Obinutuzumab or Rituximab in Combination with Idasanutlin in patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002100-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002100-83</a>	A3
225	EUCTR2015-003169-28-NO	Clinical study with cancer vaccine combined with Anti-PD1 (Pembrolizumab) in malignant lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003169-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003169-28</a>	A7
226	ISRCTN17394489	Phase 2 study of tefinostat in chronic myelomonocytic leukaemia (CMML); <a href="http://isrctn.com/ISRCTN17394489">http://isrctn.com/ISRCTN17394489</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
227	NCT02623920	Brentuximab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02623920">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02623920</a>	A7
228	EUCTR2014-004794-16-BE	To determine the dose of BI 836826-GemOx and the efficacy of BI 836826-GemOx versus R-GemOx in patients with relapsed/refractory DLBCL; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004794-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004794-16</a>	A3
229	NCT02564744	Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability Debio 1562 in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory DLBCL and Other Forms of NHL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564744">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564744</a>	A7
230	EUCTR2015-001671-51-CZ	A study to compare the safety and efficiency of Brentuximab Vedotin when given with Bendamustine and Rituximab, compared to Bendamustine and Rituximab only in patients with relapsed or refractory CD-30 positive diffuse large B cell lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001671-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001671-51</a>	A4
231	NCT02520791	Anti-ICOS Monoclonal Antibody MEDI-570 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma Follicular Variant or Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02520791">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02520791</a>	A7
232	EUCTR2015-001570-17-HU	A study to identify the most effective dose of Betalutin in patients with a type of follicular lymphoma that is CD37-positive which has recurred; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001570-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001570-17</a>	A3
233	NCT02472756	A Study of Rituximab in Combination With Chemotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02472756">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02472756</a>	A4
234	NCT02446457	Rituximab and Pembrolizumab With or Without Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02446457">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02446457</a>	A3
235	NCT02454270	A Dose Escalation Study of Duvortuxizumab in Participants With Relapsed or Refractory B-cell Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02454270">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02454270</a>	A7
236	NCT02440685	A Phase 1/2 Study To Evaluate ASN002 In Relapsed/Refractory Lymphoma And Advanced Solid Tumors; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02440685">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02440685</a>	A7
237	EUCTR2014-004780-21-DE	Obinutuzumab (GA101) in combination with PixantrOne for the treatment of patients with relapsed Aggressive B-cell Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004780-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004780-21</a>	A7
238	NCT02438501	Efficacy of Palliative Low-Dose Involved-Field Radiation Therapy for Recurrent Advanced Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02438501">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02438501</a>	A7
239	NTR5317	Therapy with obinutuzumab for patients with lymphoma; <a href="https://trialregister.nl/trial/4816">https://trialregister.nl/trial/4816</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
240	NCT02413489	An Efficacy and Safety Proof of Concept Study of Daratumumab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02413489">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02413489</a>	A3
241	DRKS00006486	Low-Dose TBI and Fludarabine Followed by Unrelated Donor Stem Cell Transplantation for Patients With Hematologic Malignancies and Renal Cell Carcinoma - A Multi-center Trial; <a href="http://www.drks.de/DRKS00006486">http://www.drks.de/DRKS00006486</a>	A7
242	NTR5110	Therapy with obinutuzumab for patients with lymphoma; <a href="https://trialregister.nl/trial/4865">https://trialregister.nl/trial/4865</a>	A7
243	NCT02393157	Obinutuzumab and ICE Chemotherapy in Refractory/Recurrent CD20+ Mature NHL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02393157">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02393157</a>	A7
244	NCT02401048	A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02401048">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02401048</a>	A3
245	NCT02390869	Rituximab and Lenalidomide vs Rituximab Alone as Maintenance After R-chemotherapy for Relapsed/Refractory FL Patients; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02390869">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02390869</a>	A7
246	NCT02348216	Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02348216">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02348216</a>	A3
247	NCT02332980	Pembrolizumab Alone or With Idelalisib or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02332980">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02332980</a>	A7
248	NCT02339922	Ixazomib Citrate and Rituximab in Treating Patients With Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02339922">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02339922</a>	A7
249	NCT02315612	Anti-CD22 Chimeric Receptor T Cells in Pediatric and Young Adults With Recurrent or Refractory CD22-expressing B Cell Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02315612">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02315612</a>	A3
250	NCT02316613	Prospective Observational Study on the Management of Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (OLYMPE); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02316613">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02316613</a>	A4
251	DRKS00007129	A PHASE Ib STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOLOGY OF MPDL3280A ADMINISTERED WITH OBINUTUZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA; <a href="http://www.drks.de/DRKS00007129">http://www.drks.de/DRKS00007129</a>	A7
252	NCT02281279	Rituximab, Romidepsin, and Lenalidomide in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02281279">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02281279</a>	A7
253	NCT02295722	GEMHDM2014 : Gem-HDM HDT and ASCT for Relapsed/Refractory Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02295722">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02295722</a>	A7



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
254	NCT02282358	Study of Mocetinostat in Selected Patients With Mutations of Acetyltransferase Genes in Relapsed and Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02282358">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02282358</a>	A3
255	NCT02258555	Safety, Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Efficacy of GS-9901 in Adults With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma, Marginal Zone Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Small Lymphocytic Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02258555">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02258555</a>	A7
256	NCT02257567	A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Participants With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02257567">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02257567</a>	A7
257	NCT02254772	A Phase I/II Study of Intratumoral Injection of SD-101; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02254772">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02254772</a>	A3
258	NCT02242045	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Idelalisib in Japanese Adults With Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02242045">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02242045</a>	A1
259	NCT02240719	Everolimus and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02240719">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02240719</a>	A3
260	NCT02220842	A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02220842">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02220842</a>	A7
261	NCT02187861	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax (GDC-0199) Plus Bendamustine + Rituximab (BR) in Comparison With BR or Venetoclax Plus Rituximab in Participants With Relapsed and Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (fNHL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02187861">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02187861</a>	A4
262	NCT02168907	CPI-613, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02168907">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02168907</a>	A7
263	NCT02168140	CPI-613 and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02168140">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02168140</a>	A7
264	EUCTR2014-000576-26-GB	A PHASE II, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF GDC-0199 (ABT- 199) PLUS BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB (BR) IN COMPARISON WITH BR ALONE OR GDC-0199 PLUS RITUXIMAB (R) IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY FOLLICULAR NON-HODGKIN's LYMPHOMA; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000576-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000576-26</a>	A4
265	NCT02153580	Cellular Immunotherapy Following Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin Lymphomas, Chronic	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Lymphocytic Leukemia, or B-Cell Prolymphocytic Leukemia; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02153580">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02153580</a>	
266	NCT02142530	Carfilzomib Plus Belinostat in Relapsed/Refractory NHL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02142530">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02142530</a>	A7
267	JPRN-UMIN000013756	A prospective study of the predictive capabilities of 18[F]-FDG-PET in patients with first relapsed/refractory follicular lymphoma following treatment with Bendamustine+Rituximab therapy; <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000016055">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000016055</a>	A7
268	NCT02109224	Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02109224">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02109224</a>	A7
269	EUCTR2013-004635-69-NL	A phase II study of obinutuzumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004635-69">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004635-69</a>	A7
270	ISRCTN04804337	Phase I dose-escalation study of oral administration of S55746 in patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="http://isrctn.com/ISRCTN04804337">http://isrctn.com/ISRCTN04804337</a>	A7
271	NCT02086591	A Phase II Study of Doxycycline in Relapsed NHL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02086591">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02086591</a>	A3
272	NCT02049541	Study of BKM120 & Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02049541">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02049541</a>	A7
273	EUCTR2012-003392-18-IT	A randomized phase III multicenter trial assessing efficacy and toxicity of a combination of Rituximab and Lenalidomide (R2) vs Rituximab alone as maintenance after chemoimmunotherapy with Rituximab-Bendamustine for relapsed/refractory FL patients not eligible for autologous transplantation (ASCT); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003392-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003392-18</a>	A7
274	NCT02082977	A Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK2816126 in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma, Transformed Follicular Lymphoma, Other Non-Hodgkin's Lymphomas, Solid Tumors and Multiple Myeloma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02082977">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02082977</a>	A1
275	NCT02037256	Bortezomib and Filgrastim in Promoting Stem Cell Mobilization in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma Undergoing Stem Cell Transplant; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02037256">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02037256</a>	A3
276	EUCTR2013-003645-42-GB	Study of Nivolumab in subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003645-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003645-42</a>	A3
277	NCT02008006	BENDamustine at Elevated Dose for Relapsed Follicular Lymphoma in Intensification Therapy and Transplantation (BENEFIT); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02008006">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02008006</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
278	NCT01996865	Lenalidomide Plus Rituximab Followed by Lenalidomide Versus Rituximab Maintenance for Relapsed/Refractory Follicular, Marginal Zone or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01996865">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01996865</a>	A7
279	NCT01995669	Lenalidomide and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed Indolent Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01995669">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01995669</a>	A7
280	NCT02983097	Therapy of Non-Hodgkin-Lymphoma by Combination of Lenalidomide + Rituximab, Dexa, High-dose ARA-C and CisP; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02983097">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02983097</a>	A7
281	NCT01994382	Phase 1/2A Dose Escalation Study in CLL, SLL or NHL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01994382">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01994382</a>	A3
282	JPRN-UMIN000012122	Phase I/II study of bendamustine, fludarabine and cyclophosphamide conditioning for allogeneic stem cell transplantation in refractory follicular lymphoma(KSGCT1301 / FL benda); <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000014173">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000014173</a>	A7
283	NCT01959477	Dose Monitoring of Busulfan and Combination Chemotherapy in Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma Undergoing Stem Cell Transplant; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01959477">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01959477</a>	A7
284	NCT01955499	Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01955499">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01955499</a>	A7
285	EUCTR2013-003628-35-IT	T CELL DEPLETED HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT POST REDUCED INTENSITY CONDITIONING AND EARLY USE OF CYCLOPHOPHAMIDE; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003628-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003628-35</a>	A7
286	EUCTR2013-001245-14-GB	Study of combination of rituximab and lenalidomide treatment in patients with recurrent or unresponsive indolent (slow growing) lymphoma who have been treated previously; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001245-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001245-14</a>	A7
287	NCT01939899	Phase 2 Study of Oral IXAZOMIB in Adult Participants With Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01939899">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01939899</a>	A3
288	EUCTR2013-002302-32-BE	A Phase 2 clinical trial of orally taken investigational product (called MLN9708) in adult patients with returning and/or not responding Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002302-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002302-32</a>	A3
289	NCT01926639	Phase II Cancer Vaccine Trial for Patients With Follicular Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01926639">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01926639</a>	A4
290	NCT01897012	Alisertib and Romidepsin in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell or T-Cell Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01897012">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01897012</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
291	EUCTR2012-005338-13-IT	Treatment with Ofatumumab and Bendamustine in patients with lymphoma resistant to previous therapies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005338-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005338-13</a>	A7
292	DRKS00004002	Prolonged Mycophenolate Mofetil and Truncated Cyclosporine Postgrafting Immunosuppression to Reduce Life-Threatening GVHD After Unrelated Donor Peripheral Blood Cell Transplantation Using Nonmyeloablative Conditioning for Patients With Hematologic Malignancies and Renal Cell Carcinoma - A Multi-Center Trial; <a href="http://www.drks.de/DRKS00004002">http://www.drks.de/DRKS00004002</a>	A7
293	EUCTR2011-005150-62-BE	Study to determine the recommended dose, the safety and the efficacy of lenalidomide administered in association with obinutuzumab (GA101) for the treatment of relapsed/refractory B-cell Lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62</a>	A7
294	NCT01864889	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01864889">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01864889</a>	A7
295	NCT01849263	Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01849263">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01849263</a>	A3
296	NCT01839916	Donor T Cells After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01839916">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01839916</a>	A4
297	NCT01827605	A Phase III Multicenter, Randomized Study Comparing RIT Vs ASCT in Patients With Relapsed/Refractory (FL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01827605">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01827605</a>	A7
298	NCT01815749	Genetically Modified T-cell Infusion Following Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent or High-Risk Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01815749">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01815749</a>	A7
299	NCT01812005	Alisertib With and Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01812005">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01812005</a>	A3
300	NCT01805037	Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01805037">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01805037</a>	A3
301	NCT01799889	Study to Evaluate Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Entospletinib in Adults With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01799889">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01799889</a>	A3
302	NCT01789255	Vorinostat, Tacrolimus, and Methotrexate in Preventing GVHD After Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01789255">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01789255</a>	A3
303	NCT01786135	A Safety Study of SGN-CD19A for B-Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01786135">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01786135</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
304	ACTRN12613000106730	A Phase 2 Study of patients treated for relapsed Follicular Lymphoma: with Revlimid (Registered Trademark) consolidation added to Rituximab maintenance therapy in those remaining Positron Emission Tomography (PET) positive (ALLG NHL26); <a href="https://anzctr.org.au/ACTRN12613000106730.aspx">https://anzctr.org.au/ACTRN12613000106730.aspx</a>	A7
305	JPRN-UMIN000009797	Phase II study of bendamustine, rituximab and cytarabine for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma or mantle cell lymphoma; <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000011103">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000011103</a>	A7
306	NCT01769911	Genetically Modified Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With HIV-Associated Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01769911">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01769911</a>	A7
307	NCT01769222	Ipilimumab and Local Radiation Therapy in Treating Patients With Recurrent Melanoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Colon, or Rectal Cancer; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01769222">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01769222</a>	A3
308	NCT01760655	Reduced-Intensity Conditioning Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01760655">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01760655</a>	A7
309	NCT01748721	MORAb-004 in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01748721">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01748721</a>	A3
310	JPRN-UMIN000009243	A randomized phase2 study of bendamustine plus Rituximab for relapsing or refractory follicular lymphoma comparing 90 mg/sqm BR vs. 120 mg/sqm BR.; <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000010844">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000010844</a>	A7
311	EUCTR2012-004097-26-BE	A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004097-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004097-26</a>	A3
312	NCT01735604	Genetically Engineered Lymphocyte Therapy in Treating Patients With Lymphoma That is Resistant or Refractory to Chemotherapy; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01735604">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01735604</a>	A4
313	NCT01728207	Phase I Dose Escalation Study of IMMU-114 in Relapsed or Refractory NHL and CLL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01728207">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01728207</a>	A7
314	NCT01719250	Buparlisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01719250">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01719250</a>	A7
315	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); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691898">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691898</a>	A3
316	NCT01682044	Pegfilgrastim and Rituximab in Treating Patients With Untreated, Relapsed, or Refractory Follicular Lymphoma, Small Lymphocytic Lymphoma, or Marginal Zone Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01682044">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01682044</a>	A4
317	NCT01693614	Safety and Efficacy of BKM120 in Relapsed and Refractory NHL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01693614">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01693614</a>	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
318	JPRN-UMIN000008793	Phase II study of remission induction therapy with bendamustine and rituximab combination (BR) therapy followed by consolidation therapy with 90Y-labeled iburitomomab tiuxetan for relapsed follicular lymphoma.(BRiZ2012 protocol); <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000010332">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000010332</a>	A4
319	NCT01678443	Monoclonal Antibody Therapy Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01678443">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01678443</a>	A4
320	NCT01678417	131I-rituximab for Relapsed or Refractory Follicular or Mantle Cell Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01678417">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01678417</a>	A7
321	EUCTR2011-005150-62-FR	Study to determine the recommended dose, the safety and the efficacy of lenalidomide administered in association with obinutuzumab (GA101) for the treatment of relapsed/refractory B-cell Lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62</a>	A7
322	NCT01660451	Open-label, Uncontrolled Phase II Trial of Intravenous PI3K Inhibitor BAY80-6946 in Patients With Relapsed, Indolent or Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01660451">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01660451</a>	A3
323	NCT01658319	Methoxyamine and Fludarabine Phosphate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01658319">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01658319</a>	A7
324	NCT01652014	Single or Double Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01652014">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01652014</a>	A7
325	NCT01644799	Lenalidomide and Idelalisib in Treating Patients With Recurrent Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01644799">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01644799</a>	A3
326	EUCTR2011-005889-38-GB	A trial investigating stem cell transplants from mismatched donors in patients with blood and bone marrow cancers; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005889-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005889-38</a>	A7
327	CTRI/2012/06/002749	To compare the safety and efficacy of the relapsed diffuse large B cell lymphoma or grade 3b follicular lymphoma subject treated with Ofatumumab versus the same subject set treated with Rituximab; <a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4608">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4608</a>	A7
328	JPRN-UMIN000007950	Efficacy of ibritumomab tiuxetan (Zevalin) following remission induction therapy for relapse of follicular lymphoma; <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000009365">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000009365</a>	A7
329	NCT01588015	Vaccine Therapy in Preventing Cytomegalovirus Infection in Patients With Hematological Malignancies Undergoing Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01588015">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01588015</a>	A1
330	NCT01582776	Study of OBINUTUZUMAB Combined to LENALIDOMIDE for the Treatment of Relapsed/Refractory Follicular and Aggressive B-cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01582776">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01582776</a>	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
331	EUCTR2012-000251-14-IT	A PHASE III MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY COMPARING CONSOLIDATION WITH (90)YTTRIUM-LABELED IBRITUMOMAB TIUXETAN (ZEVALIN®) RADIOIMMUNOTHERAPY VS AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION (ASCT) IN PATIENTS WITH RELAPSED FOLLICULAR LYMPHOMA (FL) AGED 18-65 YEARS; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000251-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000251-14</a>	A7
332	NCT01567709	Alisertib in Combination With Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Recurrent Hodgkin Lymphoma, B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma, or Peripheral T-Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01567709">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01567709</a>	A3
333	NCT01558778	Mechanical Stimulation in Preventing Bone Density Loss in Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01558778">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01558778</a>	A7
334	NCT01549886	Phase 2 Study of Zevalin Versus Zevalin and Motexafin Gadolinium in Patients With Rituximab-Refractory Low-grade or Follicular B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01549886">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01549886</a>	A4
335	NCT01529827	Fludarabine Phosphate, Melphalan, and Low-Dose Total-Body Irradiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01529827">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01529827</a>	A4
336	NCT01535924	Gemcitabine and Bendamustine in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01535924">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01535924</a>	A1
337	NCT01523223	Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematolymphoid Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01523223">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01523223</a>	A1
338	NCT01479842	Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01479842">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01479842</a>	A3
339	NCT01460940	A Phase II Trial of Panobinostat and Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01460940">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01460940</a>	A1
340	NCT01427881	Cyclophosphamide for Prevention of Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Hematological Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01427881">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01427881</a>	A1
341	NTR3028	ReBeL study: A randomized phase I/II trial of lenalidomide and rituximab with or without bendamustine in patients &#8805; 18 years with relapsed follicular lymphoma. A HOVON/GLSG study. ; <a href="https://trialregister.nl/trial/2882">https://trialregister.nl/trial/2882</a>	A7
342	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; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01419795">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01419795</a>	A4

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
343	NCT01408043	Etoposide, Filgrastim, and Plerixafor in Improving Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01408043">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01408043</a>	A3
344	NCT01397825	MLN8237 in Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab +/- Vincristine; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01397825">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01397825</a>	A3
345	NCT01397591	Ofatumumab and Bortezomib in Subjects With Relapsed CD20+Diffuse Large B Cell, Follicular, or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01397591">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01397591</a>	A3
346	EUCTR2010-023407-95-GB	A Phase IIIb, randomized study comparing maintenance therapy with subcutaneous rituximab continued until progression and observation in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin's lymphoma who completed and responded to rituximab-based immunochemotherapy induction and initial 2-year rituximab maintenance therapy administered subcutaneously.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023407-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023407-95</a>	A4
347	NCT01384513	A Two-Step Approach to Reduced Intensity Bone Marrow Transplant for Patients With Hematological Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01384513">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01384513</a>	A7
348	NCT01381692	Bortezomib, Rituximab, and Dexamethasone With or Without Temsirolimus in Treating Patients With Untreated or Relapsed Waldenstrom Macroglobulinemia or Relapsed or Refractory Mantle Cell or Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01381692">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01381692</a>	A3
349	EUCTR2011-001616-57-BE	A study of investigational SAR245409 in patients with certain lymphoma or leukemia; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001616-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001616-57</a>	A3
350	JPRN-UMIN000005386	Phase II trial of bendamustine plus rituximab treatment for relapsed or refractory low grade B-cell non Hodgkin lymphoma; <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000006388">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000006388</a>	A7
351	NCT01326702	Veliparib, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Multiple Myeloma, or Solid Tumors; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01326702">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01326702</a>	A3
352	NCT01321541	Comparison of Pixantrone + Rituximab With Gemcitabine + Rituximab in Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma or Follicular Grade 3 Lymphoma Who Have Relapsed After Therapy and Are Not Eligible for Stem Cell Transplant; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01321541">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01321541</a>	A3
353	NCT01318317	Genetically Engineered Lymphocyte Therapy After Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk, Intermediate-Grade, B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01318317">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01318317</a>	A4
354	NCT01314014	Imexon for Relapsed Follicular and Aggressive Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01314014">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01314014</a>	A3



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
355	NCT01282424	Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Participants With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01282424">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01282424</a>	A3
356	EUCTR2010-022180-35-DE	Ofatumumab in relapsed nodular lymphocyte predominant Hodgkin Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022180-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022180-35</a>	A1
357	NCT01275209	Study of HCD122 (Lucatumumab) and Bendamustine Combination Therapy in CD40+ Rituximab-refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01275209">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01275209</a>	A7
358	NCT01273766	Deferasirox in Treating Iron Overload Caused By Blood Transfusions in Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01273766">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01273766</a>	A3
359	NCT01830465	VELCADE® Plus Rituximab in Non Hodgkin's Follicular Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01830465">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01830465</a>	A3
360	NCT01261247	Panobinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01261247">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01261247</a>	A3
361	PER-072-10	PHASE III RANDOMIZED, OPEN LABEL STUDY OF SINGLE AGENT OFATUMUMAB VS. SINGLE AGENT RITUXIMAB IN FOLLICULAR LYMPHOMA RELAPSED AFTER RITUXIMAB-CONTAINING THERAPY; <a href="https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=072-10">https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=072-10</a>	A7
362	NCT01258998	Study of Akt Inhibitor MK2206 in Patients With Relapsed Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01258998">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01258998</a>	A3
363	NCT01254578	Lenalidomide After Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancers; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01254578">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01254578</a>	A7
364	NCT01238146	Obatoclox Mesylate, Rituximab, and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01238146">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01238146</a>	A7
365	NCT01233921	Palifermin in Preventing Chronic Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01233921">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01233921</a>	A3
366	NCT01231919	MK2206 in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Leukemia; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01231919">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01231919</a>	A7
367	NCT01239875	Vaccine Therapy With or Without Cryosurgery in Treating Patients With Residual, Relapsed, or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01239875">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01239875</a>	A7
368	NCT01208896	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation After Reduced-intensity Conditioning for Relapsed Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01208896">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01208896</a>	A7
369	NCT01199562	Infection Prophylaxis and Management in Treating Cytomegalovirus (CMV) Infection in Patients With Hematologic Malignancies Previously Treated With Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01199562">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01199562</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
370	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; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01193842">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01193842</a>	A1
371	NCT01187303	Ofatumumab in Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01187303">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01187303</a>	A1
372	NCT01186458	Fludarabine, Velcade and Rituximab for Relapsed or Refractory Follicular Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01186458">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01186458</a>	A3
373	NCT01177371	High-Dose Busulfan and High-Dose Cyclophosphamide Followed By Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, Multiple Myeloma, or Recurrent Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01177371">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01177371</a>	A7
374	EUCTR2010-018866-21-IT	Intensified program including Bendamustine followed by PBSC mobilization and high dose therapy and autograft for patients with relapsed or resistant CD 20+ Follicular Non Hodgkin Lymphoma: a multicenter, pivotal GITIL study - ND; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018866-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018866-21</a>	A7
375	NCT01158274	RO4929097 and Capecitabine in Treating Patients With Refractory Solid Tumors; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01158274">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01158274</a>	A7
376	NCT01159067	Deferasirox for Treating Patients Who Have Undergone Allogeneic Stem Cell Transplant and Have Iron Overload; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01159067">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01159067</a>	A3
377	NCT01144364	A Study of MabThera (Rituximab) in Elderly Patients With Untreated Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01144364">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01144364</a>	A1
378	NCT01460602	Velcade, Nipent, Rituxan (VNR) in Subjects With Relapsed Follicular, Marginal Zone, and Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01460602">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01460602</a>	A7
379	EUCTR2010-018780-42-SK	A study of Ofatumumab versus Rituximab in Hodgkin Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018780-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018780-42</a>	A4
380	NCT01163201	T-Regulatory Cell and CD3 Depleted Double Umbilical Cord Blood Transplantation in Hematologic Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01163201">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01163201</a>	A7
381	EUCTR2009-016378-34-FR	An Open Label, Phase 1/2 Study of MEDI-551, a Humanized Monoclonal Antibody Directed Against CD19, in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Advanced B-Cell Malignancies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016378-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016378-34</a>	A4
382	NCT01129193	AR-42 in Treating Patients With Advanced or Relapsed Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01129193">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01129193</a>	A3
383	NCT01120457	First in Human Study to Determine the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of an Anti-CXCR4 Antibody in Subjects With	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Acute Myelogenous Leukemia and Selected B-cell Cancers; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01120457">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01120457</a>	
384	NCT01118845	Study of SyB L-0501 in Combination With Rituximab to Treat Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01118845">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01118845</a>	A4
385	NCT01116154	Vorinostat and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01116154">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01116154</a>	A7
386	NCT01110135	Bendamustine Hydrochloride, Etoposide, Dexamethasone, and Filgrastim For Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Refractory or Recurrent Lymphoma or Multiple Myeloma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01110135">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01110135</a>	A4
387	NCT01093586	Donor Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01093586">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01093586</a>	A4
388	NCT01127841	Trial of Rituximab, Bendamustine (RB) for Patients With Follicular Lymphoma Refractory or Relapsed After Treatment With R-chemotherapy in First Line; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01127841">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01127841</a>	A7
389	NCT01076543	Lenalidomide and Temozolomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01076543">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01076543</a>	A3
390	NCT01076270	Plerixafor and Filgrastim For Mobilization of Donor Peripheral Blood Stem Cells Before A Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01076270">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01076270</a>	A1
391	NCT01075321	Everolimus and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01075321">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01075321</a>	A3
392	NCT01078142	Temozolomide, Bendamustine and Rituximab for Relapsed Follicular Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01078142">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01078142</a>	A7
393	NCT01121757	Epigenetic Modulation in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01121757">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01121757</a>	A3
394	NCT01133158	R-BMD in Refractory or Relapsed Lymphoma, GELTAMO Clinical Trial; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01133158">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01133158</a>	A1
395	NCT01045928	Lenalidomide And Rituximab as Maintenance Therapy in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01045928">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01045928</a>	A7
396	NCT01044745	Rituximab in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01044745">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01044745</a>	A4
397	NCT01029366	CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01029366">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01029366</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
398	NCT01030536	Safety Study of CAT-8015 to Treat Advanced B-cell Non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia (NHL or CLL); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01030536">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01030536</a>	A3
399	NCT01028716	Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01028716">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01028716</a>	A7
400	NCT01022255	Autologous Vaccine for Follicular Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01022255">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01022255</a>	A7
401	EUCTR2009-010824-25-DE	Open-label, Multicenter Phase I/II Study: Salvage Therapy of Progressive and Relapsed Aggressive Non-Hodgkin-Lymphoma by Combination of Lenalidomide (Revlimid®) with Rituximab, Dexamethason, High-dose ARA-C and Cisplatinum (R2-DHAP) - R2-DHAP; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010824-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010824-25</a>	A7
402	EUCTR2009-013351-30-DE	A phase I/II trial to evaluate the safety, feasibility and efficacy of the addition of temsirolimus (Toriselâ,,ç) to a regimen of bendamustine and rituximab for the treatment of patients with follicular lymphoma or mantle cell lymphoma in fist to third relapse - BERT; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013351-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013351-30</a>	A7
403	NCT00983619	A Clinical Study Using MEDI-551 in Adult Participants With Relapsed or Refractory Advanced B-Cell Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00983619">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00983619</a>	A3
404	EUCTR2009-009256-20-NL	Ofatumumab versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy followed by ASCT in Relapsed or Refractory DLBCL; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009256-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009256-20</a>	A4
405	CTRI/2009/091/00195	A Study of Galiximab and Rituximab Versus Rituximab and Placebo in patients with Follicular Non-Hodgkins Lymphoma (NHL).; <a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=450">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=450</a>	A7
406	NCT00912223	Blood Stem Cell Transplant With Low Dose Chemotherapy for Relapsed Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (BMT CTN 0701); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00912223">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00912223</a>	A3
407	NCT00918333	Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Recurrent Multiple Myeloma, Non-Hodgkin Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00918333">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00918333</a>	A3
408	NCT00904722	Monoclonal Antibody CT-011 in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00904722">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00904722</a>	A3
409	NCT00890747	Sunitinib Malate in Treating HIV-Positive Patients With Cancer Receiving Antiretroviral Therapy; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00890747">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00890747</a>	A1
410	NCT00891072	Gossypol, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00891072">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00891072</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
411	NCT00880815	Fludarabine, Bendamustine, and Rituximab in Treating Participants With Lymphoid Cancers Undergoing Stem Cell Transplant; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00880815">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00880815</a>	A4
412	NCT00875056	Study of Vorinostat (MK-0683) With Follicular Lymphoma (FL), Other Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (B-NHL), or Mantle Cell Lymphoma (MCL) Participants (MK-0683-103); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00875056">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00875056</a>	A3
413	NCT00867529	Rituximab in Treating Patients Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory B-cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00867529">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00867529</a>	A4
414	NCT00856388	Fludarabine Phosphate, Melphalan, Total-Body Irradiation, Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Bone Marrow Failure Disorders; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00856388">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00856388</a>	A4
415	NCT00856245	Evaluate Rituximab in Obtaining PCR (Polymerase Chain Reaction) Negative Leukapheresis Product in Patients With Relapsed Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00856245">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00856245</a>	A4
416	NCT00850499	Phase 2 Study of VELCADE With Fludarabine in Comparison to Rituximab With Fludarabine in Follicular Lymphoma Patients Previously Treated With Rituximab; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00850499">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00850499</a>	A3
417	NCT00848328	Lenalidomide and Rituximab in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00848328">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00848328</a>	A7
418	PER-166-08	Multicenter Trial to Treat Patients With Relapsed/Refractory Aggressive Non Hodgkin Lymphoma; <a href="https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=166-08">https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=166-08</a>	A4
419	EUCTR2008-001591-80-IT	PHASE II STUDY OF LENALIDOMIDE IN COMBINATION WITH RITUXIMAB (R) FOR THE TREATMENT OF INDOLENT NON FOLLICULAR NON HODGKIN LYMPHOMA - ND; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001591-80">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001591-80</a>	A7
420	NCT00799461	Internet-Based Program With or Without Telephone-Based Problem-Solving Training in Helping Long-Term Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplant Cope With Late Complications; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00799461">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00799461</a>	A4
421	NCT00795769	Ondansetron in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Stem Cell Transplant; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00795769">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00795769</a>	A3
422	NCT00783367	Combination Therapy Using Lenalidomide (Revlimid)- Low Dose Dexamethasone and Rituximab for Treatment of Rituximab-Resistant, Non-Aggressive B-Cell Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00783367">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00783367</a>	A4
423	NCT00769288	FAU in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00769288">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00769288</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
424	NCT00732498	Rituximab, Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Patients W/Relapsed Stage II, III, or IV Follicular NHL; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00732498">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00732498</a>	A3
425	NCT00723099	Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00723099">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00723099</a>	A4
426	NCT00720135	Fusion Protein Cytokine Therapy After Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00720135">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00720135</a>	A7
427	NCT00719888	Umbilical Cord Blood Transplant, Cyclophosphamide, Fludarabine, and Total-Body Irradiation in Treating Patients With Hematologic Disease; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00719888">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00719888</a>	A7
428	NCT00715208	Phase 2 Study of VELCADE (Bortezomib) in Patients With Relapsed Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00715208">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00715208</a>	A3
429	NCT00711828	Rituximab, Cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade Follicular Lymphoma, Waldenstrom Macroglobulinemia, or Mantle Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00711828">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00711828</a>	A3
430	EUCTR2008-001353-17-BE	A PHASE I/II, OPEN LABEL STUDY OF SPC2996 IN COMBINATION WITHRITUXIMAB FOR THE TREATMENT OF RELAPSED FOLLICULAR ORLYMPHOPLASMACYTIC NON-HODGKIN's LYMPHOMA; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001353-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001353-17</a>	A7
431	PER-040-08	An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Administered in Combination With Rituximab Compared to a Defined Investigator's Choice Therapy in Subjects With Relapsed or Refractory, CD22- Positive, Follicular B-Cell Non Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://www.ins.gob.pe/ensayosclnicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=040-08">https://www.ins.gob.pe/ensayosclnicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=040-08</a>	A3
432	NCT00644189	Oral Clofarabine for Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00644189">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00644189</a>	A3
433	NCT00636792	A Phase II Study of VELCADE (Bortezomib) in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00636792">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00636792</a>	A3
434	NCT00621452	Genetically Engineered Lymphocytes, Cyclophosphamide, and Aldesleukin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma or Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00621452">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00621452</a>	A1
435	NCT00608361	Dasatinib in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphomas That Are Metastatic or Cannot Be Removed By Surgery; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00608361">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00608361</a>	A7
436	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; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00601718">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00601718</a>	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
437	EUCTR2007-000219-27-BE	An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Administered in Combination With Rituximab Compared to a Defined Investigator's Choice Therapy in Subjects With Relapsed or Refractory, CD22- Positive, Follicular B-Cell Non Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000219-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000219-27</a>	A3
438	NCT00575068	Safety and Efficacy of IDEC-114 in the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00575068">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00575068</a>	A7
439	NCT00562965	Study Comparing Inotuzumab Ozogamicin In Combination With Rituximab Versus Defined Investigator's Choice In Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL); <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00562965">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00562965</a>	A3
440	NCT00556699	A Study of SGN-40 in Combination With Rituximab in Patients With CD20-Positive, Follicular and Marginal Zone B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00556699">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00556699</a>	A7
441	NCT00543582	MGCD0103 Administered in Combination With Azacitidine (Vidaza®) to Subjects With Relapsed or Refractory Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00543582">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00543582</a>	A7
442	NCT00538187	Obatoclax and Bortezomib in Treating Patients With Aggressive Relapsed or Recurrent Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00538187">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00538187</a>	A7
443	NCT00536601	High-Dose Chemotherapy With or Without Total-Body Irradiation Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00536601">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00536601</a>	A4
444	NCT00530140	Idiotypic Vaccination for Follicular Lymphoma Patients; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00530140">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00530140</a>	A1
445	NCT00521014	GM-CSF and Rituximab After Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00521014">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00521014</a>	A3
446	NCT00510887	Bortezomib (Velcade) With Standard Chemotherapy for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00510887">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00510887</a>	A3
447	NCT00509379	Non-randomized Safety Study With Bortezomib/Rituximab in Relapsed/Refractory Indolent Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00509379">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00509379</a>	A7
448	EUCTR2006-002521-23-IT	Phase II study of VELCADE in combination with Rituximab in patients with relapsed or progressed Non Hodgkin's Follicular Lymphoma - FOLLREC3; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002521-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002521-23</a>	A7
449	NCT00499811	Vorinostat in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Lymphoma and Liver Dysfunction; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00499811">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00499811</a>	A7
450	NCT00493454	Ibritumomab Tiuxetan for Treatment of Non-Follicular CD20+ Indolent Lymphomas; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00493454">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00493454</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
451	NCT00489203	Beclomethasone Dipropionate in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00489203">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00489203</a>	A7
452	NCT00487305	Vaccination for the Treatment of Previously Untreated or Relapsed Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00487305">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00487305</a>	A7
453	EUCTR2007-000222-51-GB	Short CHemo RadioImmunotherapy in Follicular Trial of 90Y Ibritumomab tiuxetan (Zevalin <sup>TM</sup> ) as therapy for first and second relapse in Follicular Lymphoma - SCHRIFT; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000222-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000222-51</a>	A7
454	NCT00479167	A Phase II Trial of Combined Weekly Bortezomib and Tositumomab I-131 in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00479167">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00479167</a>	A3
455	NCT00475332	Study to Treat Relapsed Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma With Radiation and Bexxar; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00475332">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00475332</a>	A3
456	EUCTR2006-003987-74-LT	A Phase III, Open-Label, Multicenter, Single-Arm, Retreatment Study of Galiximab in Combination with Rituximab for Subjects with Relapsed, Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma who Previously Responded on Study 114-NH-301; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003987-74">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003987-74</a>	A3
457	NCT00458731	Bevacizumab and Cediranib Maleate in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumor, Lymphoma, Intracranial Glioblastoma, Gliosarcoma or Anaplastic Astrocytoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00458731">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00458731</a>	A7
458	NCT00438880	Agatolimod Sodium, Rituximab, and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00438880">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00438880</a>	A3
459	EUCTR2004-002859-13-SK	A randomized phase III trial comparing two schedules of rituximab maintenance in rituximab-responding patients with untreated, chemotherapy resistant or relapsed follicular lymphoma.; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002859-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002859-13</a>	A7
460	NCT00408681	Lithium Carbonate in Treating Patients With Acute Intestinal Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) After Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00408681">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00408681</a>	A1
461	NCT00406809	A Study of ABT-263 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00406809">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00406809</a>	A3
462	NCT00394836	HuMax-CD20 i(Ofatumumab) n Follicular Lymphoma (FL) Patients Refractory to Rituximab; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00394836">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00394836</a>	A3
463	NCT00393107	Safety and Efficacy of Fludarabine and Cyclophosphamide + Rituximab; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00393107">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00393107</a>	A7



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
464	NCT00384150	Retreatment Study of Galiximab + Rituximab in Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL); <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00384150">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00384150</a>	A7
465	EUCTR2006-003657-24-IT	A PHASE II MULTICENTER NON-RANDOMIZED STUDY TO ASSESS SAFETY, TOXICITY AND CLINICAL ACTIVITY OF THE ASSOCIATION OF BORTEZOMID VELCADE WITH RITUXIMAB IN RELAPSED/REFRACTORY INDOLENT NON FOLLICULAR AND MANTLE-CELL NON HODGKIN LYMPHOMA - ND; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003657-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003657-24</a>	A7
466	NCT00381940	Bortezomib, Ifosfamide, and Vinorelbine Tartrate in Treating Young Patients With Hodgkin's Lymphoma That is Recurrent or Did Not Respond to Previous Therapy; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00381940">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00381940</a>	A3
467	NCT00372905	Phase I/II Trial of VELCADE Plus Zevalin in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00372905">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00372905</a>	A3
468	NCT00366275	Immunochemotherapy, in Vivo Purging, PBSC Mobilization and Autotransplant in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00366275">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00366275</a>	A3
469	NCT00363636	A Study of Galiximab + Rituximab Versus Rituximab + Placebo in Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL); <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00363636">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00363636</a>	A7
470	NCT00354185	PXD101 and 17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00354185">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00354185</a>	A7
471	NCT00354822	Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab Followed by Zevalin for Non-Follicular Indolent Lymphomas.; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00354822">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00354822</a>	A7
472	NCT00354926	Safety and Efficacy Study of an Anti-CD20 Monoclonal Antibody (AME-133v) to Treat Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00354926">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00354926</a>	A3
473	EUCTR2005-003836-22-SK	A Phase III, Randomized, Double-Blind Study of Galiximab in Combination with Rituximab Compared with Rituximab in Combination with Placebo for the Treatment of Subjects with Relapsed or Refractory, Follicular Non Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003836-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003836-22</a>	A4
474	NCT00348985	PXD101 and Bortezomib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00348985">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00348985</a>	A7
475	NCT00343798	A Pilot Study to Evaluate the Co-Infusion of Ex Vivo Expanded Cord Blood Cells With an Unmanipulated Cord Blood Unit in Patients Undergoing Cord Blood Transplant for Hematologic Malignancies; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00343798">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00343798</a>	A7
476	EUCTR2005-004977-12-SI	A Phase IIIb study of MabThera® (rituximab) maintenance therapy in patients with follicular Non-Hodgkin's Lymphoma who have responded to induction therapy. - MAXIMA;	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004977-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004977-12</a>	
477	NCT00337194	SGN-30 and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00337194">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00337194</a>	A1
478	NCT00334438	Bortezomib, Rituximab, and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade, Follicular, or Mantle Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00334438">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00334438</a>	A7
479	EUCTR2006-001433-17-CZ	A single-arm, international, multi-center trial of HuMax-CD20, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with Follicular Lymphoma who are refractory to rituximab as monotherapy or in combination with chemotherapy - HuMax-CD20 in FL patients refractory to rituximab; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001433-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001433-17</a>	A3
480	NCT00319332	A Comparative Study Of Iodine I 131 Tositumomab Therapeutic Regimen Versus Ibritumomab Tiuxetan Therapeutic Regimen; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00319332">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00319332</a>	A7
481	NCT00317096	FCM Versus R-FCM Followed by R-Maintenance or Observation Only; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00317096">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00317096</a>	A4
482	NCT00315731	A Study Of Pharmacokinetics, Whole Body And Organ Dosimetry, And Biodistribution Of Fission-Derived Iodine I 131 Tositumomab (BEXXAR®) For Patients With Previously Untreated Or Relapsed Follicular Or Transformed Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00315731">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00315731</a>	A3
483	NCT00312845	Study of VELCADE and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00312845">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00312845</a>	A3
484	NCT00308087	Comparison Study of Rituximab Plus Sargramostim to Rituximab Alone for Relapsed Follicular B-cell Lymphoma, a Form of Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00308087">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00308087</a>	A4
485	NCT00294632	Lenalidomide and Rituximab in the Treatment of Relapsed Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Diffuse Large B-Cell Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00294632">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00294632</a>	A1
486	NCT00293345	3-AP and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00293345">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00293345</a>	A7
487	NCT00290472	CCI-779 in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00290472">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00290472</a>	A3
488	NCT00288067	Fenretinide and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00288067">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00288067</a>	A3
489	NCT00275080	Vorinostat and Decitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma, Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphocytic Leukemia, or Chronic Myelogenous Leukemia; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00275080">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00275080</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
490	NCT00275431	Phase II Safety and Efficacy Study of Single-agent AT-101 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Malignancies; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00275431">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00275431</a>	A7
491	EUCTR2005-005777-30-GB	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study of VELCADE with Rituximab or Rituximab Alone in Subjects with Relapsed or Refractory, Rituximab Naive or Sensitive Follicular B-cell Non Hodgkin's Lymphoma - VELCADE with Rituximab vs. Rituximab alone in NHL; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005777-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005777-30</a>	A3
492	NCT00268983	Comparison Of Rituximab Versus Tositumomab and Iodine I 131 Tositumomab (BEXXAR® Therapeutic Regimen) For Patients With Relapsed Follicular Non-Hodgkins Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00268983">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00268983</a>	A4
493	NCT00253630	Vorinostat in Treating Patients With Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00253630">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00253630</a>	A3
494	NCT00244855	Rituximab and Dexamethasone in Treating Patients With Low-Grade Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00244855">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00244855</a>	A4
495	EUCTR2005-003949-14-DE	Pilot study of bortezomib under rituximab standard therapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and at least 2 prior therapies; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003949-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003949-14</a>	A3
496	NCT00238238	Rituximab and/or Lenalidomide in Treating Patients With Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma That is Not Refractory to Rituximab; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00238238">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00238238</a>	A4
497	NCT00227695	Rituximab in Treating Patients With Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00227695">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00227695</a>	A4
498	NCT00182650	Cellular Adoptive Immunotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00182650">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00182650</a>	A7
499	NCT00168740	Treatment of Relapsed Low-Grade or Follicular Lymphoma With Rituximab (Also Known as Rituxan, IDEC-C2B8, IDEC-102); <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00168740">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00168740</a>	A4
500	NCT00201877	Velcade (Bortezomib, PS-341) and Rituximab in Relapsed/Refractory Mantle Cell and Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00201877">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00201877</a>	A3
501	NCT00169208	Fludarabine, Mitoxantrone and Rituximab in Relapsed or Primary Failing Advanced Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00169208">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00169208</a>	A7
502	NCT00136591	A Phase 2 Study of Velcade, in Subjects With Relapsed or Refractory Follicular B-Cell Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00136591">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00136591</a>	A3
503	NCT00132028	Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00132028">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00132028</a>	A3
504	EUCTR2004-002859-13-IT	Comparing two schedules of rituximab maintenance in rituximab-responding patients with untreated, chemotherapy resistant or	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		relapsed follicular lymphoma: A randomized phase III trial; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002859-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002859-13</a>	
505	NCT00119392	Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Fludarabine, Radiation Therapy, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00119392">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00119392</a>	A4
506	NCT00118170	Sorafenib in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Non-Hodgkin's Lymphoma With or Without Impaired Liver or Kidney Function; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00118170">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00118170</a>	A7
507	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; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00118352">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00118352</a>	A4
508	NCT00112723	Flavopiridol in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00112723">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00112723</a>	A3
509	NCT00110071	Iodine I 131 Tositumomab and Fludarabine Phosphate in Treating Older Patients Who Are Undergoing an Autologous or Syngeneic Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00110071">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00110071</a>	A1
510	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; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00105001">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00105001</a>	A3
511	EUCTR2004-004774-85-GB	A Multicenter Study to Evaluate the Effect of Rituximab (IDEC-102) on Primary Humoral Response, Recall Response, and Maintenance of Acquired Immunity to Specific Antigens - 102-12; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004774-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004774-85</a>	A4
512	NCT00103272	17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00103272">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00103272</a>	A7
513	NCT00101244	SB-715992 in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Hodgkin's or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00101244">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00101244</a>	A7
514	NCT00100737	Comparing Interleukin-2 (IL-2) Combined With Rituximab (Rituxan) to Rituximab Alone in Subjects With Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL); <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00100737">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00100737</a>	A7
515	NCT00098891	MS-275 and Isotretinoin in Treating Patients With Metastatic or Advanced Solid Tumors or Lymphomas; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00098891">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00098891</a>	A7
516	NCT00096005	Tanespimycin and Bortezomib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00096005">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00096005</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
517	NCT00096460	Autologous or Donor Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma (BMT CTN 0202); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00096460">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00096460</a>	A3
518	NCT00092274	Study of HuMax-CD20, a New Drug to Treat Early Stage Non-Hodgkin's Follicular Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00092274">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00092274</a>	A7
519	NCT00089271	17-DMAG in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Lymphomas; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089271">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089271</a>	A7
520	NCT00089076	MDX-010 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00089076">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00089076</a>	A3
521	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; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00089011">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00089011</a>	A4
522	NCT00086944	Oblimersen, Rituximab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00086944">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00086944</a>	A7
523	NCT00085696	VELCADE® (Bortezomib) With Rituximab in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00085696">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00085696</a>	A7
524	NCT00082784	Bortezomib and Flavopiridol in Treating Patients With Recurrent or Refractory Indolent B-Cell Neoplasms; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00082784">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00082784</a>	A3
525	NCT00082966	Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00082966">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00082966</a>	A7
526	NCT00082888	Tipifarnib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00082888">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00082888</a>	A3
527	NCT00079443	FR901228 Alone or Combined With Rituximab and Fludarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00079443">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00079443</a>	A7
528	NCT00078858	Mycophenolate Mofetil and Cyclosporine in Reducing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Malignancies or Metastatic Kidney Cancer Undergoing Donor Stem Cell Transplant; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00078858">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00078858</a>	A7
529	NCT00078598	A Study of Rituximab Versus Iodine I 131 Tositumomab Therapy for Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00078598">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00078598</a>	A7
530	NCT00077961	Rituximab Plus CAMPATH in Patients With Relapsed/Refractory Low-Grade or Follicular, CD20-positive, B-cell NHL; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00077961">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00077961</a>	A7
531	NCT00077155	Cilengitide (EMD 121974) in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00077155">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00077155</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
532	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; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00073918">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00073918</a>	A3
533	NCT00071955	Vaccine Therapy and Sargramostim After Rituximab in Treating Patients With Refractory or Progressive Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00071955">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00071955</a>	A3
534	NCT00072514	Gemcitabine Hydrochloride, Carboplatin, Dexamethasone, and Rituximab in Treating Patients With Previously Treated Lymphoid Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00072514">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00072514</a>	A3
535	NCT00068315	Bortezomib and Fludarabine With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00068315">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00068315</a>	A7
536	NCT00062894	Study of Untreated or Transformed Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma With Fission-Derived Iodine I 131 Tositumomab; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00062894">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00062894</a>	A7
537	NCT00060671	Comparative Trial for Pixantrone in Combination With Rituximab in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00060671">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00060671</a>	A7
538	NCT00060684	Dose Ranging Trial for Pixantrone in the FND-R Variant Regimen in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00060684">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00060684</a>	A3
539	NCT00060112	Oblimersen and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumor or Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00060112">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00060112</a>	A7
540	NCT00060372	Ipilimumab After Allogeneic Stem Cell Transplant in Treating Patients With Persistent or Progressive Cancer; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00060372">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00060372</a>	A3
541	NCT00058227	Alvocidib, Fludarabine Phosphate, and Rituximab in Treating Patients With Lymphoproliferative Disorders or Mantle Cell Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00058227">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00058227</a>	A1
542	NCT00058305	Bryostatins 1 Plus Vincristine in Treating Patients With Progressive or Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma After Bone Marrow or Stem Cell Transplantation; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00058305">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00058305</a>	A7
543	NCT00058019	Ixabepilone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00058019">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00058019</a>	A3
544	NCT00057343	Safety and Efficacy of Zevalin in the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00057343">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00057343</a>	A7
545	NCT00054483	Bortezomib in Treating Patients With Advanced Cancer and Kidney Dysfunction; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00054483">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00054483</a>	A7
546	NCT00054639	Oblimersen Sodium and Rituximab in Treating Patients With Recurrent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00054639">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00054639</a>	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
547	NCT00049504	Haploidentical Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00049504">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00049504</a>	A4
548	NCT00048555	Safety and Efficacy of IDEC-114 in Combination With Rituxan in the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00048555">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00048555</a>	A3
549	ISRCTN46399359	The European CUP trial: a randomised trial in adults with poor risk relapsed follicular non-hodgkin's lymphoma; <a href="http://isrctn.com/ISRCTN46399359">http://isrctn.com/ISRCTN46399359</a>	A7
550	ISRCTN81939169	Marrow-ablative chemotherapy and autologous stem cell transplantation followed by interferon-alpha maintenance treatment versus interferon-alpha maintenance treatment alone for stage III and IV follicular Non-Hodgkin's lymphoma; <a href="http://isrctn.com/ISRCTN81939169">http://isrctn.com/ISRCTN81939169</a>	A7
551	ISRCTN65655917	Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (Mabthera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): a phase III randomised clinical trial (Intergroup Collaborative Study); <a href="http://isrctn.com/ISRCTN65655917">http://isrctn.com/ISRCTN65655917</a>	A7
552	NCT00040846	Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Low-Dose Total Body Irradiation Before Donor Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematological Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00040846">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00040846</a>	A3
553	NCT00033423	Radiolabeled Monoclonal Antibody in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00033423">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00033423</a>	A7
554	NCT00026182	Rituximab and Interleukin-12 in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00026182">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00026182</a>	A7
555	NCT00025415	Imatinib Mesylate in Treating Patients With Advanced Cancer and Liver Dysfunction; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00025415">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00025415</a>	A7
556	NCT00023764	Bortezomib in Treating Patients With Lymphoproliferative Disorders; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00023764">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00023764</a>	A3
557	NCT00022971	Combination Antibody Therapy for Relapsed Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00022971">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00022971</a>	A7
558	NCT00022581	Thalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00022581">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00022581</a>	A7
559	NCT00022685	Epratuzumab in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00022685">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00022685</a>	A7
560	NCT00019708	Geldanamycin Analogue in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00019708">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00019708</a>	A7
561	NCT00020462	Vaccine Therapy Plus Interleukin-2 in Treating Patients With Stage III, Stage IV, or Recurrent Follicular Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00020462">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00020462</a>	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
562	NCT00017381	Monoclonal Antibody Therapy and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00017381">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00017381</a>	A7
563	NCT00015912	Interferon Alfa Plus Thalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00015912">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00015912</a>	A7
564	NCT00014664	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00014664">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00014664</a>	A7
565	NCT00014235	Fludarabine Phosphate and Total-Body Radiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant and Immunosuppression in Treating Patients With Hematologic Malignancies; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00014235">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00014235</a>	A7
566	NCT00012298	Radiolabeled Monoclonal Antibody Plus Rituximab With and Without Filgrastim and Interleukin-11 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00012298">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00012298</a>	A4
567	NCT00010192	Rituximab Plus Interleukin-2 in Treating Patients With Hematologic Cancer; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00010192">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00010192</a>	A7
568	NCT00006473	Oxaliplatin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006473">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006473</a>	A7
569	NCT00006251	Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total-Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant Followed by Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil, Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Hematopoietic Cancer; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00006251">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00006251</a>	A7
570	NCT00005950	506U78 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or T-cell Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005950">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005950</a>	A7
571	NCT00005786	Arsenic Trioxide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Leukemia; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005786">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005786</a>	A7
572	NCT00005811	Topotecan Hydrochloride in Treating Children With Meningeal Cancer That Has Not Responded to Previous Treatment; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005811">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005811</a>	A7
573	NCT00005799	Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies or Kidney Cancer; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00005799">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00005799</a>	A7
574	NCT00005589	Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005589">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005589</a>	A3
575	NCT00005592	Radioimmunotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00005592">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00005592</a>	A7



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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
576	NCT00004241	17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin in Treating Patients With Advanced Epithelial Cancer, Malignant Lymphoma, or Sarcoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004241">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004241</a>	A7
577	NCT00004179	Combination Chemotherapy With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00004179">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00004179</a>	A7
578	NCT00002649	Interleukin-2 or Observation Following Radiation Therapy, Combination Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002649">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002649</a>	A1
579	NCT00003166	Bryostatine and Vincristine in B-Cell Malignancies; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003166">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003166</a>	A7
580	NCT00003970	Genetic Testing Plus Irinotecan in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003970">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003970</a>	A7
581	NCT00002501	Cyclophosphamide and Filgrastim in Treating Patients With Stage IV, Relapsed, or Refractory Low-Grade Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00002501">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00002501</a>	A4
582	NCT00003849	Rituximab in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma or Hodgkin's Disease; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00003849">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00003849</a>	A1
583	NCT00003210	Interleukin-12 in Treating Patients With Previously Treated Non-Hodgkin's Lymphoma or Hodgkin's Disease; <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003210">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003210</a>	A7
584	NCT00003196	Low-Dose Total Body Irradiation and Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant Followed by Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Multiple Myeloma; <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00003196">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00003196</a>	A7
<p>A1 – Population nicht wie definiert  A2 – Prüfintervention nicht wie definiert  A3 – Komparator nicht wie definiert  A4 – Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet  A5 – Keine klinische Studie, retrospektive Analyse oder Beobachtungsstudie  A6 – Studiendauer &lt; 6 Monate  A7 – Keine Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienberichte verfügbar  A8 – Andere Sprache als Deutsch oder Englisch  A9 – Keine oder unzureichende Informationen zu Patientencharakteristika und keine patientenindividuellen Daten verfügbar</p>			

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-124 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 4-124 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;Studienbezeichnung&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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	
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
<b>9</b>	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	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **ELARA**

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>Sampling</i> -Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation)	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, mussten alle der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schriftliche Einwilligungserklärung vor dem 1. Screening</li> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• FL (Grad 1, 2 oder 3A), histologisch durch zentrale Pathologieprüfung vor Tisagenlecleucel-Infusion bestätigt</li> <li>• FL erfüllt eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Refraktär gegenüber einer systemischem zweiten oder späteren Therapielinie (einschließlich Anti-CD20-Antikörper und Alkylierungsmittel) oder Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der systemischen zweiten oder späteren Therapielinie</li> <li>○ Rezidiv während einer Anti-CD20-Antikörper Erhaltungstherapie (nach mind. 2 Therapielinien wie oben) oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Erhaltungstherapie</li> <li>○ Rezidiv nach autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Eine Vortherapie mit weiteren Medikamenten gegen das FL (z. B. PI3K-Inhibitoren) ist erlaubt, sofern sich die Patienten von allen behandlungsbedingten UE erholt haben</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiologisch nachweisbare Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mindestens 1 nodale Läsion <math>&gt; 20</math> mm in der Längsachse, unabhängig von der Länge der Kurzachse <i>und / oder</i></li> <li>○ extranodale Läsionen (außerhalb des Lymphknotens oder der nodalen Masse, inkl. Leber und Milz) <math>&gt; 10</math> mm in der Längs- und Kurzachse</li> </ul> </li> <li>• ECOG PS von 0 oder 1 zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>• Folgende Laborwerte müssen ohne Transfusion zum Zeitpunkt des Screenings erreicht werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute Anzahl an Neutrophilen <math>\geq 1.000/\text{mm}^3</math> (<math>\geq 1 \times 10^9/\text{L}</math>)</li> <li>○ Absolute Anzahl an Lymphozyten <math>&gt; 300/\text{mm}^3</math> (<math>&gt; 0,3 \times 10^9/\text{L}</math>)</li> <li>○ Absolute Anzahl an CD3<sup>+</sup> T-Zellen <math>&gt; 150/\text{mm}^3</math> (<math>&gt; 0,15 \times 10^9/\text{L}</math>)</li> <li>○ Thrombozyten <math>\geq 50.000/\text{mm}^3</math> (<math>\geq 50 \times 10^9/\text{L}</math>)</li> <li>○ Hämoglobin <math>\geq 8,9</math> g/dl (<math>\geq 4,9</math> mmol/L)</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serumkreatinin <math>\leq 1,5</math>-mal ULN oder eGFR <math>\geq 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>○ ALT/AST <math>\leq 5 \times</math> ULN</li> <li>○ Totales Bilirubin <math>\leq 1,5 \times</math> ULN (mit Ausnahme von Patienten mit Gilbert-Syndrom. Patienten mit Gilbert-Syndrom können eingeschlossen werden, wenn das Gesamtbilirubin <math>\leq 3 \times</math> ULN oder das direkte Bilirubin <math>\leq 1,5 \times</math> ULN liegt)</li> <li>● Adäquate Lungenfunktion, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine oder milde Dyspnoe (<math>\leq</math> Grad 1)</li> <li>○ Sauerstoffsättigung, gemessen durch Pulsoxymetrie, bei Raumluft <math>&gt; 90</math> %</li> </ul> </li> <li>● Vorliegen eines Leukaphereseprodukts aus nicht-mobilisierten Zellen, welches zur Herstellung des Prüfprodukts zugelassen ist</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, durften keines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Nachweis einer histologischen Transformation</li> <li>● FL Grad 3B</li> <li>● Vorherige Anti-CD19-Therapie</li> <li>● Vorherige Gentherapie</li> <li>● Vorherige adoptive T-Zelltherapie</li> <li>● Vorherige allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation</li> <li>● Aktive maligne Beteiligung des zentralen Nervensystems</li> <li>● Aktive neurologische Autoimmun- oder Entzündungserkrankung (z. B. Guillain-Barré-Syndrom, amyotrophe Lateralsklerose)</li> <li>● Einnahme einer Prüfmedikation innerhalb der letzten 30 Tage oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor dem Screening.</li> <li>● Aktive Replikation von / vorherige Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C</li> <li>● HIV-positive Patienten</li> <li>● Unkontrollierte akute lebensbedrohliche bakterielle, virale oder mykotische Infektionen (z. B. Blutkultur positiv <math>\leq 72</math> Stunden vor Tisagenlecleucel-Infusion)</li> <li>● Herz- oder kardiale Repolarisationsanomalie, einschließlich der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vorgeschichte eines Myokardinfarkts, Angina pectoris oder Koronararterien-Bypass-Operation innerhalb von 6 Monaten vor Einnahme der Studienmedikation</li> <li>○ Klinisch-relevante Herzrhythmusstörungen (z. B. ventrikuläre Tachykardie), kompletter</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Linksschenkelblock, hochgradiger AV-Block (z. B. bifaszikulärer Block, AV-Block 2. oder 3. Grades)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ LVEF &lt; 45 %, nachgewiesen mittels ECHO oder MRA oder MUGA</li> <li>○ NYHA Klasse III oder IV</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühere oder gleichzeitige maligne Erkrankung mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Adäquat behandeltes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom (adäquate Wundheilung vorausgesetzt)</li> <li>○ <i>In-situ</i>-Karzinom des Gebärmutterhalses oder der Brust, kurativ behandelt und ohne ein Anzeichen eines Rezidivs seit mind. 3 Jahren vor Aufnahme in die Studie</li> <li>○ Primäres, malignes Karzinom, das zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie vollständig reseziert wurde und seit <math>\geq 3</math> Jahren in vollständiger Remission ist</li> </ul> </li> <li>• Frauen, die schwanger sind oder stillen</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter, definiert als alle Frauen, die physiologisch in der Lage sind schwanger zu werden, außer es werden hochwirksame Methoden der Kontrazeption während der gesamten Dauer der Studienmedikation und mind. 12 weitere Monate nach Tisagenlecleucel-Transfusion und bis keine CAR-T-Zellen in zwei aufeinander folgenden Tests mittels qPCR nachweisbar sind, eingenommen</li> <li>• Sexuell aktive Männer müssen während der Behandlung im Rahmen der Studie mindestens 12 Monate nach Tisagenlecleucel und bis keine CAR-T-Zellen in zwei aufeinander folgenden Tests mittels qPCR nachweisbar sind, während des Geschlechtsverkehrs ein Kondom tragen. Männliche Teilnehmer dürfen außerdem keine Spermien in dem genannten Zeitraum spenden.</li> <li>• Unverträglichkeit gegenüber den Hilfsstoffen des Tisagenlecleucel-Zellprodukts.</li> </ul> <p><b>Studienort und Studienorganisation</b></p> <p>Die Studie ELARA wurde in 32 Zentren in 12 Ländern durchgeführt. In 30 Zentren wurden Patienten in die Studie eingeschlossen und behandelt: Australien (3 Zentren), Belgien (1 Zentrum), Deutschland (3 Zentren), Frankreich (2 Zentren), Italien (2 Zentren), Japan (3 Zentren), Niederlande (1 Zentrum), Norwegen (1 Zentrum), Österreich (1 Zentrum), Spanien (2 Zentren), USA (9 Zentren), Vereinigtes Königreich (2 Zentren).</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
4	Interventionen	<p><b>Tisagenlecleucel</b></p> <p>Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um autologe T-Zellen, die als einmalige intravenöse Infusionsdosis verabreicht werden. Die Behandlung für die Patienten bestand aus einer individuellen Charge und war mit einer individuellen Identifikationsnummer versehen.</p> <p><u>Tisagenlecleucel-Dosis gemäß Protokoll:</u>  <math>0,6 - 6 \times 10^8</math> Tisagenlecleucel CAR-positive, lebensfähige T-Zellen.</p> <p><b>Herstellung von Tisagenlecleucel</b></p> <p>Aus der Leukaphereseeinheit eines Patienten wurden die Lymphozyten angereichert und <i>ex vivo</i> mit dem lentiviralen CD19-TCR-<math>\zeta</math>/4-1BB Vektor transduziert. Die Tisagenlecleucel-Zellen wurden bis zu 10 Tage lang <i>ex vivo</i> expandiert. Am Ende der Kultur wurden die Tisagenlecleucel-Zellen konzentriert und kryokonserviert. Vor der Freigabe des Produkts zur Infusion musste eine Freigabetest durchgeführt werden.</p> <p><b>Lymphodepletierende Chemotherapie</b></p> <p>Vor der Tisagenlecleucel-Infusion sollte jeder Patient eine lymphodepletierende Chemotherapie erhalten. Diese konnte bei signifikanter Zytopenie (z. B. WBC &lt; 1.000 Zellen/<math>\mu</math>L, absolute Lymphozytenzahl &lt; 200/<math>\mu</math>L) oder auf Basis der Einschätzung des Prüfarztes entfallen. Die lymphodepletierende Chemotherapie sollte eine 1 Woche vor der Tisagenlecleucel-Infusion begonnen werden, so dass die Tisagenlecleucel-Zellen 2 bis 6 Tage nach Abschluss der lymphodepletierende Chemotherapie verabreicht wurden. Wenn möglich sollte Fludarabin (25 mg/m<sup>2</sup> intravenös [i. v.] täglich über 3 Dosen) und Cyclophosphamid (250 mg/m<sup>2</sup> i. v. täglich über 3 Dosen, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis) als lymphodepletierende Chemotherapie gewählt werden. Wenn zuvor eine hämorrhagische Zystitis des Grades IV mit Cyclophosphamid aufgetreten war oder der Patient eine Resistenz gegen eine frühere Cyclophosphamid-haltige Behandlung gezeigt hatte, sollte Bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup> i. v. täglich über 2 Tage) als lymphodepletierende Chemotherapie gewählt werden.</p>
5	Studienziel	Primäres Ziel der Studie ELARA ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Tisagenlecleucel-Therapie bei erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem FL.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel, definiert als Komplettermissionsrate (<i>Complete Remission Rate</i>, CRR) basierend auf der Lugano-Klassifikation und bewertet durch das IRC. Die CRR ist definiert als der Anteil an Patienten mit dem besten Gesamtanspre-</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>chen (<i>Best Overall Response</i>, BOR) nach Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Start einer neuen Krebstherapie, je nachdem was zuerst eintritt.</p> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtremissionsrate (<i>Overall Response Rate</i>, ORR) definiert als das beste Gesamtansprechen (<i>Best Overall Response</i>, BOR) der Komplettremission (<i>Complete Remission</i>, CR) oder der partiellen Remission (<i>Partial Remission</i>, PR)</li> <li>• Remissionsdauer (<i>Duration of Remission</i>, DOR)</li> <li>• Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>, PFS)</li> <li>• Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, OS)</li> <li>• Sicherheit</li> <li>• Tisagenlecleucel Transgen-Konzentration</li> <li>• Zelluläre kinetische Parameter (z. B. C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC<sub>0-28</sub>, AUC<sub>0-84d</sub>, T<sub>1/2</sub>)</li> <li>• Immunogenität (humoral und zellulär)</li> <li>• Gesamtpunktzahl SF-36 (Version 2)</li> <li>• Gesamtpunktzahl EQ-5D</li> <li>• Gesamtpunktzahl FACT-Lym</li> </ul> <p><b>Erhebungszeiträume</b></p> <p>In den Studienvisiten zu den Monaten 3 und 6 (± 14 Tage) wurde das Ansprechen verpflichtend mittels PET-CT erhoben, für die Studienvisiten zu den Monaten 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48 und 60 (Studienende) war eine Erhebung mittels CT/MRT vorgesehen. Zudem sollten bei Verdacht auf Krankheitsprogression oder Rezidiv Bewertungen vor Ort durchgeführt werden, bis zum Fortschreiten der Krankheit oder Rezidiv, bis zu Beginn einer neuen Krebstherapie, Tod, <i>Lost to Follow-up</i> oder Widerruf des Einverständnisses. Die Sicherheit wurde im Verlauf der gesamten Studie bewertet.</p>
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimsanalysen und Abbruchregelungen)	<p>In einer klinischen Studie mit r/r FL-Patienten, die nach zwei Therapielinien mit Idelalisib behandelt wurden, lag die beobachtete CRR bei 14 %. Basierend auf einer Nullhypothese von <math>CRR \leq 15\%</math> und unter der Annahme einer CRR von 30 % für Tisagenlecleucel, liefern 90 Patienten in der primären Analyse eine kumulative Power von mind. 90 % um – unter Anwendung des Lan-DeMets-Ansatzes im sequentiellen Design mit O'Brien-Fleming Grenzen und einem exakten Konfidenzintervall bei einem einseitigen kumulativen Signifikanzniveau von 0,025 – statistische Signifikanz zu zeigen. In diesem Setting würde eine CRR von 23,3 % (= 21/90) zum Erreichen des Ziels erforderlich sein.</p> <p>Unter der Annahme, dass 20 % der eingeschlossenen Patienten aus Gründen wie z. B. Produktionsfehlern oder einer Verschlechterung des Patientenzustands keine Infusion erhalten,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>müssten mind. 113 Patienten eingeschlossen werden, um sicherzustellen, dass 90 Patienten behandelt werden und in die primäre Analyse eingehen können.</p> <p>Dem aktuellen Zwischenbericht (29.07.21; Cut-off 29. März 2021) geht kein weiterer Zwischenbericht voraus. Es wurden 2 Analysen durchgeführt (Interims- und Primäranalyse).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwischenanalysen: 25. Mai 2020 bzw. 28. September 2020 (50 bzw. 90 Patienten haben mind. 6 Monate <i>Follow-up</i> absolviert oder sind frühzeitig aus der Studie ausgeschieden)</li> <li>• Datenschnitt vom 29. März 2021</li> <li>• Datenschnitt vom 03. August 2021</li> </ul> <p>Gründe für den vorzeitigen Ausschluss eines Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten können jederzeit freiwillig ihre Teilnahme an der Studie beenden.</li> <li>• Der Kontakt zum Patienten geht verloren (<i>Lost to Follow-up</i>).</li> <li>• Der Prüfarzt ist der Ansicht, dass eine weitere Teilnahme schädlich für den Patienten sein könnte.</li> <li>• Der Patient entwickelt eine Erkrankung, die einer Tisagenlecleucel-Therapie entgegensteht.</li> </ul>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt und keine Randomisierung stattgefunden hat.
9	Verblindung	Nicht zutreffend, da es sich um eine offene Studie handelt.
10	Analyseeinheit	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	<p><b>Analysierte Populationen</b></p> <p><b>Screened Set:</b> Umfasst alle Patienten, die die Einwilligungserklärung unterschrieben haben und im Rahmen des Screenings untersucht wurden.</p> <p><b>Enrolled Set:</b> Umfasst alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Ein Einschluss wird hierbei als der Zeitpunkt definiert, wenn der Patient alle Ein- und kein Ausschlusskriterien erfüllt und das Aphareseprodukt des Patienten von der Fertigungsstätte entgegengenommen und akzeptiert wird.</p> <p><b>Tisagenlecleucel Infused Set:</b> Umfasst alle Patienten, die Tisagenlecleucel bekommen haben.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><b>Efficacy Analysis Set (EAS):</b> Umfasst alle Patienten, die Tisagenlecleucel erhalten haben und zu <i>Baseline</i> eine durch das IRC bewertete Erkrankung aufweisen. Nicht-messbare Erkrankung zu <i>Baseline</i> ist definiert als die Abwesenheit von Indexläsionen.</p> <p><b>Modified Efficacy Analysis Set (mEAS):</b> Umfasst die ersten 90 Patienten, die Tisagenlecleucel erhalten haben und zu <i>Baseline</i> eine durch das IRC nachgewiesene Erkrankung aufwiesen.</p> <p><b>Interim Efficacy Analysis Set (IEAS):</b> Umfasst alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion mindestens 166 Tage (6 Monate unter Berücksichtigung eines Zeitfensters von 14 Tagen) vor dem Cut-Off Datum bekommen haben, die eine durch das IRC nachgewiesene Erkrankung zu <i>Baseline</i> aufwiesen und die entweder Monat 6 der Nachbeobachtung abgeschlossen oder die Nachbeobachtung früher abgebrochen haben.</p> <p><b>Safety Analysis Set:</b> Umfasst alle Patienten, die Tisagenlecleucel erhalten haben. Dieses Set umfasst dieselben Patienten, die auch in dem <i>Tisagenlecleucel-Infused Set</i> enthalten sind.</p> <p><b>Per-Protocol Set (PPS):</b> Umfasst eine Teilmenge der Patienten aus der IEAS und der EAS (zum Zeitpunkt der Zwischen- bzw. Primäranalyse). Protokollabweichungen, die zum Ausschluss aus dem PPS führen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine FL-Diagnose zu <i>Baseline</i></li> <li>• Fehlende oder unvollständige Dokumentation der Erkrankung</li> <li>• Erhalt einer Dosis, die unter der empfohlenen Dosis von <math>0,6 \times 10^8</math> Tisagenlecleucel induzierte T-Zellen liegt</li> </ul> <p><b>Cellular Kinetic Analysis Set (CKAS):</b> Umfasst eine Teilmenge der Patienten aus der IEAS und der EAS (zum Zeitpunkt der Zwischen- bzw. Primäranalyse), die ein auswertbares zelluläres kinetisches Profil aufzeigen (mindestens ein zellulärer kinetischer Parameter). Das CKAS wird für Zusammenfassungen von zellulären kinetischen Daten in Abbildungen und Tabellen genutzt.</p> <p><b>Tocilizumab Pharmacokinetic Analysis Set (TPAS):</b> Umfasst alle Patienten aus dem <i>Tisagenlecleucel-Infused Set</i>, die mindestens 1 Dosis Tocilizumab eingenommen haben und für die mindestens eine Tocilizumab-PK-Konzentration zur Verfügung stand.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Die IEAS und EAS werden als primäre Wirksamkeitsanalyse für die Zwischen- und Primäranalyse verwendet. Das <i>Safety Set</i> wird für alle Analysen der Sicherheit verwendet. Das CKAS wird für die zelluläre kinetische Analyse verwendet.</p> <p><b>Statistische Analysen</b></p> <p><u>Analyse des primären Zielkriteriums:</u></p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde durchgeführt durch Prüfung der Nullhypothese, dass die ORR <math>\leq 15\%</math> ist, gegen die Alternativhypothese, dass die CRR <math>&gt; 15\%</math> ist, bei einem einseitigen Gesamtsignifikanzniveau von 2,5 %. Die CRR wurde mit dem zweiseitigen 95 %-Clopper-Pearson-Konfidenzintervall dargestellt. Die CRR wurde bei der Zwischen- (auf Grundlage des IEAS) und bei der Primäranalyse (auf Grundlage des EAS) analysiert.</p> <p><u>Analyse der sekundären Zielkriterien:</u></p> <p>Das IRC war für die Bewertung des Krankheitszustands verantwortlich. Alle sekundären Analysen wurden auf Grundlage de EAS durchgeführt, ausgewählte ebenfalls mit dem mEAS, <i>Tisagenlecleucel infused set</i> und / oder dem <i>Enrolled Set</i>.</p> <p>Die Analyse der sekundären und explorativen Endpunkte war deskriptiv (z. B. Mittelwerte, Standardabweichungen). Kaplan-Meier-Plots und mediane Ereigniszeiten wurden – sofern angemessen – für die Ereigniszeitanalysen (DOR, PFS und OS) dargestellt.</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Subgruppenanalysen waren rein explorativ und wurden nur durchgeführt, wenn mindestens 5 Patienten in einer Subgruppe waren. Bei einer zu geringen Anzahl an Patienten wurde das Gruppieren von Klassen in Erwägung gezogen. Für den primären Endpunkt „Gesamtansprechrate“ waren folgende Subgruppenanalysen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: <math>&lt; 65</math> Jahre, <math>\geq 65</math> Jahre</li> <li>• Geschlecht: Weiblich, Männlich</li> <li>• Abstammung: Asiatisch (Chinesisch, Indisch, Japanisch, Koreanisch und Vietnamesisch), Schwarz oder Afro-Amerikanisch, Weiß, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln oder nordamerikanische Ureinwohner, Ureinwohner Alaskas</li> <li>• Ethnizität: Hispanisch oder Latino, Nicht-Hispanisch oder Latino</li> <li>• FLIPI zu Studienbeginn: niedrig / mittel, hoch</li> <li>• Histologischer Grad: 1, 2, 3A</li> <li>• Anzahl der vorangegangenen antineoplastischen Therapielinien: <math>\leq 2</math> Linien, 3 – 4 Linien, <math>&gt; 4</math> Linien</li> <li>• Verwendung eines PI3K-Inhibitors: Unbehandelt, Vorbehandelt</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige HSCT-Therapie: Ja, Nein; <i>Patienten, die ≤ 12 Monaten nach einer HSCT und &gt; 12 Monate nach einer HSCT ein Rezidiv erlitten haben, werden zusätzlich dargestellt.</i></li> <li>• Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der letzten vorangegangenen antineoplastischen Therapielinie: Refraktär, rezidiert</li> <li>• Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten von Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper: Ja, Nein</li> <li>• <i>Bulky-Disease zu Baseline</i> (definiert als ein durch das IRC bewertetes Bild, das eine nodale oder extranodale Tumormasse mit einem Durchmesser von &gt; 7 cm oder eine Beteiligung von mind. 3 Knoten mit einem Durchmesser von jeweils &gt; 3 cm zeigt): Ja, Nein</li> <li>• Überbrückungstherapie: Ja, Nein</li> <li>• Lactatdehydrogenase zum Studienbeginn: ≤ ULN, &gt; ULN</li> <li>• R2-Gebrauch (Lenalidomid + Rituximab, innerhalb derselben Behandlung): Unbehandelt, Vorbehandelt</li> <li>• US-Studienort: Ja, Nein</li> <li>• <i>Total Metabolic Tumor Volume (MTV) zu Baseline:</i> Geringe Tumorlast (Tumorvolumen ≤ 510 cm<sup>3</sup>), Hohe Tumorlast (Tumorvolumen &gt; 510 cm<sup>3</sup>)</li> <li>• Doppelt refraktär (definiert als Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach einer Therapie mit Anti-CD20-Antikörper und alkylierenden Wirkstoffen nicht ansprechen oder ein Rezidiv erlitten): Ja, Nein</li> </ul> <p>Für die Untersuchung der Sicherheit waren folgende Subgruppenanalysen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: &lt; 65 Jahre, ≥ 65 Jahre</li> <li>• Geschlecht: Weiblich, Männlich</li> <li>• Abstammung: Asiatisch (Chinesisch, Indisch, Japanisch, Koreanisch und Vietnamesisch), Schwarz oder Afro-Amerikanisch, Weiß, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln oder nordamerikanische Ureinwohner, Ureinwohner Alaskas</li> <li>• Ethnizität: Hispanisch oder Latino, Nicht-Hispanisch oder Latino</li> <li>• <i>Bulky-Disease zu Baseline:</i> Ja, Nein</li> </ul> <p>Für den primären Endpunkt „Komplettremissionsrate“ waren folgende <b>Sensitivitätsanalysen</b> präspezifiziert:</p> <p>Die primäre Analyse wird außerdem mit dem <i>Enrolled Set</i>, dem <i>Tisagenlecleucel Infused Set</i>, PPS, mEAS und EAS nach der gleichen Methodik durchgeführt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>98 Patienten wurden in die Studie ELARA eingeschlossen; 97 Patienten davon erhielten eine Tisagenlecleucel-Infusion. 1 Patient erhielt keine Tisagenlecleucel-Infusion auf Basis der Entscheidung des Arztes.</p> <p><b>Patientenfluss (Datenschnitt vom 03.08.2021)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Noch in Studie eingeschlossen 76</li> <li>• Studie abgebrochen 22</li> <li>• Gründe, die Studie nicht fortzuführen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod = 10</li> <li>• <i>Lost to Follow-up</i> = 1</li> <li>• Abbruch auf Patientenwunsch = 5</li> <li>• Entscheidung des Arztes = 6</li> </ul> </li> </ul>
13	Rekrutierung	<p><b>First Patient-First-Visit (FPFV): 29.07.2015</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Startdatum: 12.11.2018</li> <li>• Zwischenanalysen: 25. Mai 2020 bzw. 28. September 2020 (50 bzw. 90 Patienten haben mind. 6 Monate <i>Follow-up</i> absolviert oder sind frühzeitig aus der Studie ausgeschieden)</li> <li>• Datenschnitt vom 29.03.2021</li> <li>• Datenschnitt vom 03.08.2021</li> </ul>
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Nicht zutreffend.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	98 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen (= ITT-Population, <i>Enrolled set</i> ), 97 Patienten (= <i>Safety</i> -Population) davon erhielten eine Tisagenlecleucel-Infusion. In die primäre Wirksamkeitsanalyse der Studie gingen 94 Patienten (= <i>Efficacy Analysis Set</i> ) ein.
a: Nach TREND 2004.		

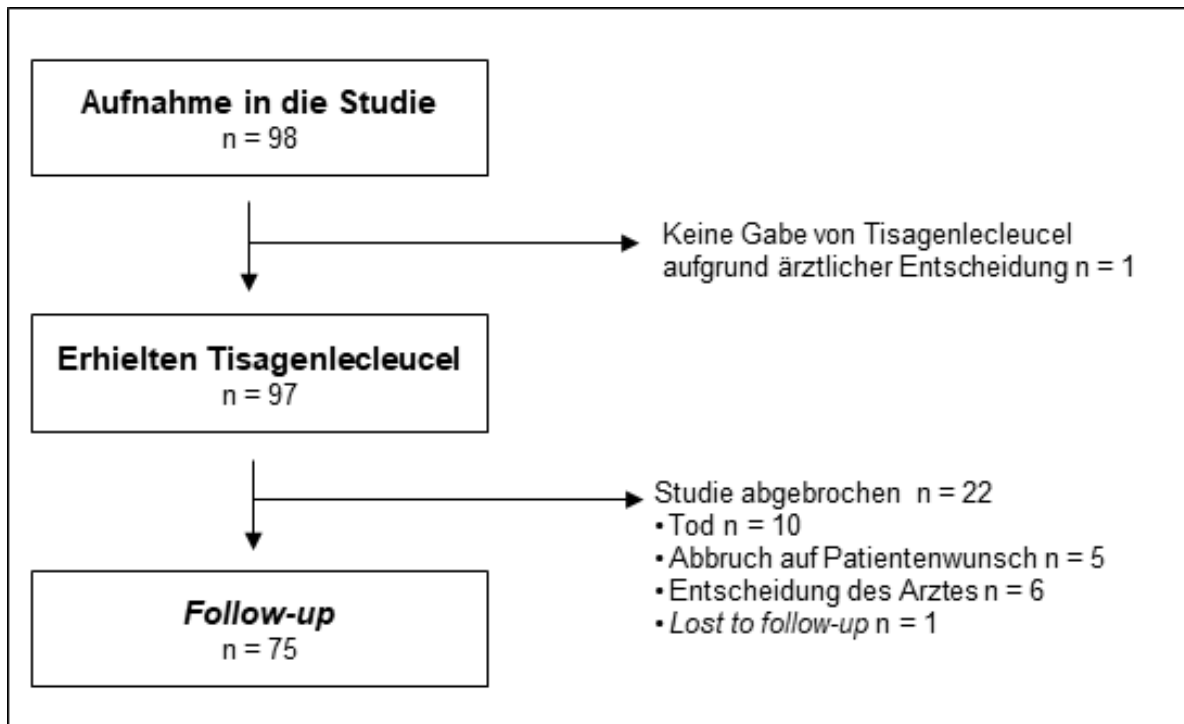


Abbildung 4-41: Patientenfluss der Studie ELARA (Datenschnitt vom 03.08.2021)

Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **ReCORD-FL**

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>Sampling</i> -Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation)	<p><b>Hintergrund</b></p> <p>ReCORD-FL ist eine retrospektive Analyse von Krankenakten einer Kohorte von Patienten mit r/r FL, die zwischen 1998 und 2019 in onkologischen Zentren in den USA, Kanada, dem Vereinigten Königreich, Frankreich, Deutschland und Spanien behandelt wurden.</p> <p><b>Studienzeitraum (vgl. Abschnitt 4.2.5.6)</b></p> <p>Das Indexdatum der Studie ReCORD-FL war definiert als das Datum der ersten qualifizierenden Salvage-Therapie<sup>44</sup>. Es gab insgesamt drei Studienperioden bzw. Zeitpunkte, zu denen Studienvariablen erhoben oder abgeleitet wurden.</p> <p><u>1. Prä-Index-Phase (1. Januar 1998 – 31. Dezember 2018)</u></p> <p>Die Erstdiagnose des FL durfte nicht früher als am 1. Januar 1998 erfolgt sein. Der 1. Januar 1998 wurde als Stichtag gewählt, da Rituximab, eine der wichtigsten Therapieoptionen für FL, 1998 von der EMA und 1997 von der FDA für r/r FL zugelassen wurde. Somit wurden Patienten ausgeschlossen, die vor der breiten Verfügbarkeit von Rituximab diagnostiziert und behandelt wurden.</p> <p><u>2. Index-Phase (1. Januar 2000 – 31. Dezember 2018)</u></p> <p>Die erste qualifizierende Salvage-Therapie musste zwischen dem 1. Januar 2000 – 31. Dezember 2018 stattgefunden haben. Einerseits fanden Rituximab-haltige Chemotherapien in diesem Zeitraum breiten Einsatz, andererseits wurden innovative Therapien wie der PI3K-Inhibitor Idelalisib<sup>45</sup> in der klinischen Praxis etabliert oder wurden im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt. Angesichts der Seltenheit von r/r FL und der umfangreichen Einschlusskriterien war das breite Index-Behandlungsfenster zudem gedacht, um die Zielgröße der Studie besser zu erreichen.</p> <p><u>3. Post-Index-Phase (1. Januar 2000 – 31. Dezember 2020)</u></p> <p>Die Wahl des Zeitfensters, d. h. der spätestmögliche Start der Post-Index-Phase (01. Januar 2019) zusammen mit dem spätesten zulässigen Datum für die Nachbeobachtung (31. Dezember 2020) ermöglicht für jeden Patienten eine minimale Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren. Patienten, die verstarben oder für die keine weiteren medizinischen Aufzeich-</p>

<sup>44</sup> Patienten in ReCORD-FL können mehrere potenzielle Indexdaten haben, wenn sie zu Beginn mehrerer Therapielinien die Ein- bzw. Ausschlusskriterien von ELARA erfüllen.

<sup>45</sup> Idelalisib wurde 2014 von der EMA und der FDA zugelassen.



		<p>nungen zur Verfügung standen, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Aufzeichnung zensiert.</p> <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, mussten alle der folgenden Kriterien zum Zeitpunkt des Studienindexdatums erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• r/r FL erfüllt eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Refraktär gegenüber einer systemischen zweiten oder späteren Therapielinie (inkl. Anti-CD20-Antikörper und Alkylierungsmittel) oder Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der systemischen zweiten oder späteren Therapielinie</li> <li>○ Rezidiv während einer Anti-CD20-Antikörper-Erhaltungstherapie (nach mind. 2 Therapielinien wie oben) oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Erhaltungstherapie</li> <li>○ Rezidiv nach autologer hämatopoetischer HSCT. Eine Vortherapie mit anderen Medikamenten gegen das FL (z. B. PI3K-Inhibitoren) ist erlaubt, sofern sich die Patienten von allen behandlungsbedingten UE erholen haben.</li> </ul> </li> <li>• Patienten müssen zusätzlich zu den obigen Kriterien für ein r/r FL mind. eine weitere Linie systemischer Therapie (Erhaltungstherapie) eingeleitet haben. Diese weitere Therapielinie wird als erste qualifizierende Linie definiert (Studien-Index-Linie). Hierzu zählen Chemoimmuntherapie, Anti-CD20-Antikörper-Monotherapie, PI3K-Inhibitor, ASCT, allo-HSCT, Radioimmuntherapie, andere krebserkrankungssystemische Therapien (inkl. Prüfmedikamente außer CAR-T-Therapien). „Beobachtendes Abwarten“ stellt in dieser Studie keine relevante Therapieoption dar. Beginn dieser Behandlung entspricht dem Studienindexdatum.</li> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre zum Zeitpunkt des Studienindexdatums</li> <li>• Nach dem Studienindexdatum müssen mind. 3 Monate Nachbeobachtungszeit verfügbar sein, es sei denn, der Patient ist innerhalb von 3 Monaten nach dem Indexdatum verstorben.</li> <li>• FL (Grad 1, 2 oder 3A); histologisch bestätigt</li> <li>• Das Studienindexdatum muss zwischen dem 01. Januar 2000 und 31. Dezember 2018 liegen; die initiale FL-Diagnose muss vor dem Indexdatum liegen, darf aber nicht vor dem 01. Januar 1998 liegen.</li> <li>• ECOG PS von 0 oder 1 zum Zeitpunkt des Screenings</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p>
--	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, durften zum Zeitpunkt des Studienindexdatums und davor keines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis einer histologischen Transformation (z. B. Entwicklung zu einem klinisch-aggressiven NHL (bspw. DLBCL))</li> <li>• FL Grad 3B</li> <li>• Vorherige Anti-CD19-Therapie</li> <li>• Vorherige Gentherapie</li> <li>• Vorherige adoptive T-Zelltherapie</li> <li>• Vorherige allogene HSCT</li> <li>• Aktive maligne Beteiligung des zentralen Nervensystems</li> <li>• Aktive neurologische Autoimmun- oder Entzündungserkrankung (z. B. Guillain-Barré-Syndrom, amyotrophe Lateralsklerose)</li> <li>• Teilnahme an einer Studie mit chimären Antigenrezeptor T-Zellen (CAR-T)</li> </ul> <p><b>Studienorte</b> Patientenakten aus neun Onkologiezentren sind in die Studie eingeschlossen worden: USA (3 Zentren), Kanada (1 Zentrum), dem Vereinigten Königreich (1 Zentrum), Frankreich (1 Zentrum), Deutschland (2 Zentren) und Spanien (1 Zentrum).</p>
4	Interventionen	Eingeschlossen wurden Patienten, die mit denen in der Versorgung üblichen Therapien behandelt wurden.
5	Studienziel	Das primäre Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Gesamtansprechrate in erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiertem follikulärem Lymphom (r/r FL), die mit denen in der Versorgung üblichen Therapien behandelt wurden.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p><b>Primäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der Komplettremissionsrate (<i>Complete Remission Rate</i>, CRR)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung des Gesamtüberlebens (<i>Overall survival</i>, OS) und der Ge (<i>Overall response rate</i>, ORR)</li> <li>• Bestimmung der Zeit bis zur Folgebehandlung (<i>Time to next treatment</i>, TTNT)</li> <li>• Bestimmung des progressionsfreien Überlebens (<i>Progression-Free Survival</i>, PFS) und Remissionsdauer (<i>Duration of Remission</i>, DOR)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><b>Explorative Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung des Zusammenhangs zwischen demografischen Merkmalen bzw. Krankheitsmerkmalen zu <i>Baseline</i> und klinischen Ergebnissen der primären und sekundären Zielkriterien</li> <li>• Bewertung der Häufigkeit und Dauer von Hospitalisierungen</li> <li>• Bewertung der Häufigkeit und Art histologischer Transformationen</li> </ul> <p><i>Zusätzliche Informationen: siehe Item 3.</i></p>
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	Aufgrund der Seltenheit von r/r FL basierte die Fallzahl nicht auf statistischen Berechnungen, sondern auf praktischen Überlegungen, die für die Studienstandorte spezifisch waren. Basierend auf der Fallzahl aus ELARA und der Möglichkeit medizinische Akten ab 1998 zu untersuchen, wurde initial mit einer Fallzahl von ca. 300 Patienten mit r/r FL kalkuliert. Aufgrund der endgültigen Anzahl und Lokalisation der teilnehmenden Zentren wurde die Zielgröße der Studie jedoch im Verlauf auf mind. 200 Patienten korrigiert.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nicht-randomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige, retrospektive Studie auf Basis von Krankenakten handelt.
9	Verblindung	Nicht zutreffend, da es sich um eine retrospektive Studie auf Basis von Krankenakten handelt.
10	Analyseeinheit	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	<p>Alle Studienergebnisse wurden mit Hilfe univariater Statistiken deskriptiv analysiert. Die CRR wurde für jede systemische Therapielinie zusammen mit 95 %-Konfidenzintervallen angegeben.</p> <p>Die Analyse aller Zielkriterien war deskriptiv (z. B. Mittelwerte, Standardabweichungen). Kaplan-Meier-Kurven wurden für die Zeit-Ereignis-Variablen (TTNT, PFS und OS) angegeben.</p> <p>Folgende <b>Subgruppenanalysen</b> wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doppelt-refraktärer Status zum Studienindexdatum (ja vs. nein): Rezidiv oder refraktär gegenüber eine vorherigen Anti-CD20 Antikörpertherapie und Alkylierungsmittel)</li> <li>• POD24 während der Erstbehandlung mit Anti-CD20 (ja vs. nein): definiert als bestes klinisches Ansprechen mit stabiler oder progredienter Erkrankung während einer Anti-CD20-haltigen Erstlinienbehandlung (d. h. jede Behandlungslinie)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>vor dem Studienindexdatum) oder Rezidiv/Progression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn einer Anti-CD20-haltigen Erstlinienbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Autologe HSCT (ja vs. nein), Patienten mit vorheriger HSCT: Rezidiv Status / Zeitpunkt zum Studienindexdatum: ≤ 2 Jahre; &gt; 2 Jahre</li> </ul>
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wurden 207 Patientenakten von den Studiendokumentaren als geeignet erachtet. Bei der analytischen Überprüfung wurden 20 Patienten ausgeschlossen, da sie nicht den Einschlusskriterien entsprachen (Patienten waren zu keinem Zeitpunkt des Beobachtungszeitraums rezidiert oder refraktär gegenüber einer Behandlung). Demnach wurden 187 Patienten in die Studie eingeschlossen.
13	Rekrutierung	Die Erhebung der Daten erfolgte anhand der Auswertung von Krankenakten von Patienten mit FL aus 10 Zentren in Europa, den USA und Kanada.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	<p>Frühestes Datum der r/r FL-Diagnose: 01.01.1998          Studienindexdatum: 01.01.2000 – 31.12.2018          Abschlussdatum: 31.12.2020</p> <p><i>Zusätzliche Informationen: siehe Item 3.</i></p>
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	In die Analyse gingen 187 Patienten ein.
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 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ELARA

## Studie: ELARA

## Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie ELARA	CSR ELARA [64]
Registereintrag der Studie ELARA	REG ELARA [61-63]
Protokoll der Studie ELARA	CSP ELARA [24]
Protokoll Amendment der Studie ELARA	CSP Amendment ELARA[67]
Publikation ELARA	PUBLIKATION ELARA [33]

## 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:

Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht angezeigt und wird auch nicht für die einzelnen Endpunkte vorgenommen.

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:

---

Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ReCORD-FL

**Studie: ReCORD-FL**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie ReCORD-FL	CSR ReCORD-FL [54]
Studienprotokoll der Studie ReCORD-FL	CSP ReCORD-FL [68]

**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:

Da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht angezeigt und wird auch nicht für die einzelnen Endpunkte vorgenommen.

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:

---

---

Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für den indirekten Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL

**Studie: Indirekter Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Studienbericht der Studie ELARA	CSR ELARA [64]
Registereinträge der Studie ELARA	REG ELARA [61-63]
Protokoll der Studie ELARA	CSP ELARA [24]
Publikation ELARA	PUBLIKATION ELARA [33]
Protokoll Amendment der Studie ELARA	CSP Amendment ELARA [67]
Studienbericht der Studie ReCORD-FL	CSR ReCORD-FL [52]
Studienprotokoll der Studie ReCORD-FL	CSP ReCORD-FL [68]
Studienbericht des Vergleichs ELARA vs. ReCORD-FL	CSR IV [54]
Indirekter Vergleich: Verwendung von Daten aus der Praxis zur Kontextualisierung einer einarmigen Studie	PUBLIKATION IV [53]

**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:

---

In dem adjustierten indirekten Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL fungiert die Studie ReCORD-FL als externer Kontrollarm. Mittels geeigneter statistischer Methoden wurde sichergestellt, dass es sich bei den Studien ELARA und ReCORD-FL um ein vergleichbares Patientenkollektiv handelt.

---

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:

---

Die beiden für den indirekten Vergleich berücksichtigten Studien ELARA und ReCORD-FL fanden in sich überschneidenden, aber nicht vollständig gleichen Zeiträumen statt.

Im Rahmen der Studie ReCORD-FL wurden Patienten berücksichtigt, die im

Zeitraum von 1998 bis 2020 behandelt wurden, während die Studie ELARA im November 2018 begonnen hatte und derzeit noch andauernd ist. Mögliche strukturelle Unterschiede, die sich aus der nicht vollständigen zeitlichen Parallelität der Studien ergeben, wurden durch die gewichtete Auswahl der Patienten für den indirekten Vergleich ausgeglichen. Dadurch wurde sichergestellt, dass es sich bei den Studien ELARA und ReCORD-FL um ein vergleichbares Patientenkollektiv handelt (vgl. Abschnitt 4.2.5.6).

---

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:

---

Bei der Studie ELARA handelt es sich um eine offene Studie. Im Rahmen der Studie ReCORD-FL werden retrospektiv Krankenakten einer Kohorte von Patienten aus mehreren onkologischen Zentren überprüft; dementsprechend handelt es sich um ein offenes Studiendesign.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie ELARA handelt es sich um eine offene Studie. Im Rahmen der Studie ReCORD-FL werden retrospektiv Krankenakten einer Kohorte von Patienten aus mehreren onkologischen Zentren überprüft; dementsprechend handelt es sich um ein offenes Studiendesign.

---

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:

---

In dem adjustierten indirekten Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL fungiert die Studie ReCORD-FL als externer Kontrollarm. Die Datenerhebung fand aufgrund der retrospektiv durchgeführten Studie ReCORD-FL nur zu gewissen Teilen zeitlich parallel statt. Mittels geeigneter statistischer Methoden wurde sichergestellt, dass es sich bei den Studien ELARA und ReCORD-FL um ein vergleichbares Patientenkollektiv handelt. Die Berichterstattung fand ergebnisunabhängig statt, daher ist das Verzerrungspotenzial des adjustierten indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator der beiden Studien als niedrig einzustufen.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie ELARA handelt es sich um eine offene Studie. Im Rahmen der Studie ReCORD-FL werden retrospektiv Krankenakten einer Kohorte von Patienten aus mehreren onkologischen Zentren überprüft; dementsprechend handelt es sich um ein offenes Studiendesign.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Die Darstellung von ELARA im Rahmen des indirekten Vergleichs basiert auf der ITC-Population. Diese Population umfasst die ITT-Population der Studie ELARA unter Ausschluss eines Patienten. Der Patient wurde aufgrund fehlender Angaben zum Krankheitsstadium bei der initialen Diagnose aus dem Analyseset für den indirekten Vergleich ausgeschlossen.

In ReCORD-FL wurden 187 Patienten eingeschlossen. Für diese Patienten-Population wurden die Ergebnisse im Rahmen der Studie berichtet. Für den indirekten Vergleich wurden 143 dieser Patienten (vor Gewichtung) bzw. 99 Patienten (nach Gewichtung) berücksichtigt. Aufgrund der retrospektiven Studierhebung ist der Zeitraum zwischen Therapieentscheidung und Therapiebeginn nicht durchgehend dokumentiert. Aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und der Einschlusskriterien, die eine Risikopopulation definieren, ist davon auszugehen, dass bei Feststellung der Behandlungsbedürftigkeit (z. B. Refraktärität oder frühes Rezidiv nach Vortherapie) umgehend eine Therapie begonnen wurde und demnach die Analysepopulation einer ITT-Population gleichzusetzen ist.

Insgesamt wird die hier verwendete Definition der ITT-Population als eine geeignete Auswertung angesehen, die das *Intention-to-treat*-Prinzip hinreichend abbildet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Durch geeignete Adjustierungsmethoden im indirekten Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL ist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene anzunehmen. Da der Endpunkt Gesamtüberleben eindeutig zu bestimmen ist und objektiv erhoben wurde kann eine Verzerrung ausgeschlossen werden, sodass von einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse für diesen Endpunkt auszugehen ist.

---

**Endpunkt: Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie ELARA handelt es sich um eine offene Studie. Im Rahmen der Studie ReCORD-FL werden retrospektiv Krankenakten einer Kohorte von Patienten aus mehreren onkologischen Zentren überprüft; dementsprechend handelt es sich um ein offenes Studiendesign.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Die Darstellung von ELARA im Rahmen des indirekten Vergleichs basiert auf der ITC-Population. Diese Population umfasst die ITT-Population der Studie ELARA unter Ausschluss eines Patienten. Der Patient wurde aufgrund fehlender Angaben zum Krankheitsstadium bei der initialen Diagnose aus dem Analyseset für den indirekten Vergleich ausgeschlossen.

In ReCORD-FL wurden 187 Patienten eingeschlossen. Für diese Patienten-Population wurden die Ergebnisse im Rahmen der Studie berichtet. Für den indirekten Vergleich wurden 143 dieser Patienten (vor Gewichtung) bzw. 99 Patienten (nach Gewichtung) berücksichtigt. Aufgrund der retrospektiven Studiererhebung ist der Zeitraum zwischen Therapieentscheidung und Therapiebeginn nicht durchgehend dokumentiert. Aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und der Einschlusskriterien, die eine Risikopopulation definieren, ist davon auszugehen, dass bei Feststellung der Behandlungsbedürftigkeit (Refraktärität oder frühes Rezidiv nach Vortherapie) umgehend eine Therapie begonnen wurde und demnach die Analysepopulation einer ITT-Population gleichzusetzen ist.

Insgesamt wird die hier verwendete Definition der ITT-Population als eine geeignete Auswertung angesehen, die das *Intention-to-treat*-Prinzip hinreichend abbildet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

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

Da es sich bei ReCORD-FL um eine retrospektive Studie handelt, wurden den Ärzten keine vorgegebenen Kriterien für die Beurteilung des Ansprechens auferlegt, und die Beurteilung anhand von Scans war keine Routine in der klinischen Praxis. In dieser Studie wurde das Ansprechen (CR/PR) daher speziell als der Anteil der Patienten mit einem vom Arzt dokumentierten besten Gesamtansprechen von CR/PR definiert. In 79,1 % der Patienten wurde das Ansprechen auf Basis von radiographischer Bildgebung erhoben.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Durch geeignete Adjustierungsmethoden im indirekten Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL ist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene anzunehmen. Da der Endpunkt Ansprechen in den Studien ELARA und ReCORD-FL unterschiedlich erhoben wurde, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---



**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie ELARA handelt es sich um eine offene Studie. Im Rahmen der Studie ReCORD-FL werden retrospektiv Krankenakten einer Kohorte von Patienten aus mehreren onkologischen Zentren überprüft; dementsprechend handelt es sich um ein offenes Studiendesign.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Die Darstellung von ELARA im Rahmen des indirekten Vergleichs basiert auf der ITC-Population. Diese Population umfasst die ITT-Population der Studie ELARA unter Ausschluss eines Patienten. Der Patient wurde aufgrund fehlender Angaben zum Krankheitsstadium bei der initialen Diagnose aus dem Analyseset für den indirekten Vergleich ausgeschlossen.

In ReCORD-FL wurden 187 Patienten eingeschlossen. Für diese Patienten-Population wurden die Ergebnisse im Rahmen der Studie berichtet. Für den indirekten Vergleich wurden 143 dieser Patienten (vor Gewichtung) bzw. 99 Patienten (nach Gewichtung) berücksichtigt. Aufgrund der retrospektiven Studiererhebung ist der Zeitraum zwischen Therapieentscheidung und Therapiebeginn nicht durchgehend dokumentiert. Aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und der Einschlusskriterien, die eine Risikopopulation definieren, ist davon auszugehen, dass bei Feststellung der Behandlungsbedürftigkeit (Refraktärität oder frühes Rezidiv nach Vortherapie) umgehend eine Therapie begonnen wurde und demnach die Analysepopulation einer ITT-Population gleichzusetzen ist.

Insgesamt wird die hier verwendete Definition der ITT-Population als eine geeignete Auswertung angesehen, die das *Intention-to-treat*-Prinzip hinreichend abbildet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

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

Die Wirksamkeitsvariable PFS wurde auf der Grundlage der in ReCORD-FL dokumentierten Daten des Krankheitsprogresses, des Todeszeitpunkts oder des Beginns einer neuen antineoplastischen Behandlungslinie abgeleitet. In retrospektiven Studien mit Krebspatienten in der Routineversorgung werden klinische Beurteilungen des Krankheitsverlaufs nicht nach einem vorher festgelegten Zeitplan oder anhand einer Reihe von Kriterien für den Krankheitsverlauf durchgeführt, wie dies in einer prospektiven Interventionsstudie typischerweise erforderlich wäre. Daher werden Bewertungen des Krankheitsverlaufs in realen Studien tendenziell seltener und subjektiver durchgeführt als im Rahmen eines strengeren Protokolls klinischer Studien. Eine Auswirkung der weniger häufigen klinischen Beurteilungen ist, dass ein Krankheitsprogress möglicherweise später erkannt und aufgezeichnet werden, als dies bei einem häufigeren Zeitplan, wie er für klinische Studien typisch ist, der Fall gewesen wäre, was zu einer gewissen Überschätzung des PFS führen kann.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Durch geeignete Adjustierungsmethoden im indirekten Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL ist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene anzunehmen. Progressions- oder Todesereignisse sind in den Patientenakten von ReCORD-FL eindeutig zu bestimmen. Jedoch kann, im Falle der Krankheitsprogression eine verspätete Datierung des Ereignisses in der Routineversorgung nicht ausgeschlossen werden. Die Verzerrung, die für den Endpunkt PFS hierdurch entstehen könnte, wäre jedoch zu Ungunsten der Intervention mit Tisagenlecleucel, so dass dennoch von einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse für diesen Endpunkt auszugehen ist.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur Folgebehandlung****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie ELARA handelt es sich um eine offene Studie. Im Rahmen der Studie ReCORD-FL werden retrospektiv Krankenakten einer Kohorte von Patienten aus mehreren onkologischen Zentren überprüft; dementsprechend handelt es sich um ein offenes Studiendesign.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Die Darstellung von ELARA im Rahmen des indirekten Vergleichs basiert auf der ITC-Population. Diese Population umfasst die ITT-Population der Studie ELARA unter Ausschluss eines Patienten. Der Patient wurde aufgrund fehlender Angaben zum Krankheitsstadium bei der initialen Diagnose aus dem Analyseset für den indirekten Vergleich ausgeschlossen.

In ReCORD-FL wurden 187 Patienten eingeschlossen. Für diese Patienten-Population wurden die Ergebnisse im Rahmen der Studie berichtet. Für den indirekten Vergleich wurden 143 dieser Patienten (vor Gewichtung) bzw. 99 Patienten (nach Gewichtung) berücksichtigt. Aufgrund der retrospektiven Studierhebung ist der Zeitraum zwischen Therapieentscheidung und Therapiebeginn nicht durchgehend dokumentiert. Aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und der Einschlusskriterien, die eine Risikopopulation definieren, ist davon auszugehen, dass bei Feststellung der Behandlungsbedürftigkeit (Refraktärität oder frühes Rezidiv nach Vortherapie) umgehend eine Therapie begonnen wurde und demnach die Analysepopulation einer ITT-Population gleichzusetzen ist.

Insgesamt wird die hier verwendete Definition der ITT-Population als eine geeignete Auswertung angesehen, die das *Intention-to-treat*-Prinzip hinreichend abbildet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Durch geeignete Adjustierungsmethoden im indirekten Vergleich der Studien ELARA und ReCORD-FL ist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene anzunehmen. Da der Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung eindeutig zu bestimmen ist kann eine Verzerrung als gering angesehen werden, sodass von einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse für diesen Endpunkt auszugehen ist.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

###### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

###### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

---

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

---

---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.



- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## **Anhang 4-G: Weitere statistische Analysen**

4.1	Ergänzende Daten aus der Studie ELARA, Datenschnitt vom 03.08.2021 .....	578
4.1.1	Mortalität .....	578
4.1.1.1	Gesamtüberleben .....	578
4.1.1.1.1.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	578
4.1.1.1.1.1.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Alter (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) 578	
4.1.1.1.1.1.2	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Geschlecht (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) 579	
4.1.1.1.1.1.3	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	580
4.1.1.1.1.1.4	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Region (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) 581	
4.1.1.1.1.1.5	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	582
4.1.1.1.1.1.6	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach histologischem Grad zu Studienbeginn (ITT- Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	583
4.1.1.1.1.1.7	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	585
4.1.1.1.1.1.8	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	586
4.1.1.1.1.1.9	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach vorheriger HSCT (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) 587	
4.1.1.1.1.1.10	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	588
4.1.1.1.1.1.11	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	589
4.1.1.1.1.1.12	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben zu <i>Bulky Disease</i> zu Baseline (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	590
4.1.1.1.1.1.13	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach <i>Bridging Therapy</i> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) 592	

4.1.1.1.1.14	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	593
4.1.1.1.1.15	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	594
4.1.1.1.1.16	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach US-Zentren; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	595
4.1.1.1.1.17	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	596
4.1.1.1.1.18	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	597
4.1.1.1.1.19	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Abstammung (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	598
4.1.1.1.1.20	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Ethnie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	598
4.1.2	Morbidität.....	599
4.1.2.1	Ansprechen .....	599
4.1.2.1.1	Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Komplettremission (CR) nach lokaler Bewertung aus ELARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021; 1 Monat = 30.4375 Tage) .....	599
4.1.2.1.2	Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Komplett- oder Teilremission (CR oder PR) nach lokaler Bewertung aus ELARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021; 1 Monat = 30.4375 Tage).....	600
4.1.2.1.3	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	600
4.1.2.1.3.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Alter (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	600
4.1.2.1.3.2	Subgruppenanalysen der Studie ELARA der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Geschlecht (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	601
4.1.2.1.3.3	Subgruppenanalysen der Studie ELARA der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	602
4.1.2.1.3.4	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Region (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	603

4.1.2.1.3.5	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	603
4.1.2.1.3.6	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach histologischem Grad zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	604
4.1.2.1.3.7	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	605
4.1.2.1.3.8	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	606
4.1.2.1.3.9	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach vorheriger HSCT (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	607
4.1.2.1.3.10	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	608
4.1.2.1.3.11	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	609
4.1.2.1.3.12	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen zu <i>Bulky Disease</i> zu Baseline (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	610
4.1.2.1.3.13	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach <i>Bridging Therapy</i> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	611
4.1.2.1.3.14	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	612
4.1.2.1.3.15	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	612
4.1.2.1.3.16	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach US-Zentren; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	613
4.1.2.1.3.17	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) ..	614
4.1.2.1.3.18	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	615

4.1.2.1.3.19	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Abstammung (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	616
4.1.2.1.3.20	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Ethnie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	616
4.1.2.2	Progressionsfreies Überleben .....	617
4.1.2.2.1	Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt PFS nach lokaler Bewertung aus ELARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021; 1 Monat = 30.4375 Tage) .....	617
4.1.2.2.2	Subgruppenanalysen der Studie ELARA von ELARA für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	617
4.1.2.2.2.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Alter (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	617
4.1.2.2.2.2	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Geschlecht (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	619
4.1.2.2.2.3	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	621
4.1.2.2.2.4	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Region (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	622
4.1.2.2.2.5	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	624
4.1.2.2.2.6	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach histologischem Grad zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	625
4.1.2.2.2.7	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	627
4.1.2.2.2.8	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	629
4.1.2.2.2.9	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach vorheriger HSCT (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	630
4.1.2.2.2.10	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen zum Ansprechen nach vorheriger antineoplastischer Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	632
4.1.2.2.2.11	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	634



4.1.2.2.2.12	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen zu <i>Bulky Disease</i> zu Baseline (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	635
4.1.2.2.2.13	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach <i>Bridging Therapy</i> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	637
4.1.2.2.2.14	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	639
4.1.2.2.2.15	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	640
4.1.2.2.2.16	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach US-Zentren; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	642
4.1.2.2.2.17	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) ..	644
4.1.2.2.2.18	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	645
4.1.2.2.2.19	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Abstammung (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	647
4.1.2.2.2.20	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Ethnie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	647
4.1.2.3	Zeit bis zur Folgebehandlung .....	648
4.1.2.3.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA von ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	648
4.1.2.3.1.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach Alter (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	648
4.1.2.3.1.2	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach Geschlecht (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	649
4.1.2.3.1.3	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	651
4.1.2.3.1.4	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach Region (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	652
4.1.2.3.1.5	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	654

4.1.2.3.1.6	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach histologischem Grad zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) ..	655
4.1.2.3.1.7	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	657
4.1.2.3.1.8	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	658
4.1.2.3.1.9	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach vorheriger HSCT (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	660
4.1.2.3.1.10	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	661
4.1.2.3.1.11	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	663
4.1.2.3.1.12	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung zu <i>Bulky Disease</i> zu Baseline (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	664
4.1.2.3.1.13	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach <i>Bridging Therapy</i> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	666
4.1.2.3.1.14	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	667
4.1.2.3.1.15	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	669
4.1.2.3.1.16	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach US-Zentren; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	670
4.1.2.3.1.17	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	672
4.1.2.3.1.18	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	673
4.1.2.3.1.19	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach Abstammung (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	674

4.1.2.3.1.20	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach Ethnie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	675
4.1.2.4	EQ-5D VAS .....	675
4.1.2.4.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	675
4.1.2.4.1.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach Alter (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	675
4.1.2.4.1.2	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach Geschlecht (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	676
4.1.2.4.1.3	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	677
4.1.2.4.1.4	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach Region (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	677
4.1.2.4.1.5	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	678
4.1.2.4.1.6	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach histologischem Grad zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) ..	678
4.1.2.4.1.7	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	679
4.1.2.4.1.8	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	679
4.1.2.4.1.9	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach vorheriger HSCT (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	680
4.1.2.4.1.10	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	681
4.1.2.4.1.11	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	681
4.1.2.4.1.12	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse zu <i>Bulky Disease</i> zu Baseline (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	682

4.1.2.4.1.13	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach <i>Bridging Therapy</i> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)	683
4.1.2.4.1.14	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)	683
4.1.2.4.1.15	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)	684
4.1.2.4.1.16	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach US-Zentren; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)	685
4.1.2.4.1.17	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)	685
4.1.2.4.1.18	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)	686
4.1.2.4.1.19	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach Abstammung (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)	686
4.1.2.4.1.20	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach Ethnie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)	687
4.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	687
4.1.3.1	SF-36v2	687
4.1.3.1.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)	687
4.1.3.1.1.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach Alter (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)	687
4.1.3.1.1.2	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach Geschlecht (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)	688
4.1.3.1.1.3	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)	690
4.1.3.1.1.4	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach Region (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)	691
4.1.3.1.1.5	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)	692
4.1.3.1.1.6	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach histologischem Grad zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)	693

4.1.3.1.1.7	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	693
4.1.3.1.1.8	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	695
4.1.3.1.1.9	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach vorheriger HSCT (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	696
4.1.3.1.1.10	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	697
4.1.3.1.1.11	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	699
4.1.3.1.1.12	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse zu <i>Bulky Disease</i> zu Baseline (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	700
4.1.3.1.1.13	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach <i>Bridging Therapy</i> (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	701
4.1.3.1.1.14	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	702
4.1.3.1.1.15	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	704
4.1.3.1.1.16	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach US-Zentren; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	705
4.1.3.1.1.17	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	706
4.1.3.1.1.18	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	707
4.1.3.1.1.19	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach Abstammung (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	708
4.1.3.1.1.20	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach Ethnie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	709

4.1.3.2	FACT-Lym .....	709
4.1.3.2.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	709
4.1.3.2.1.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach Alter (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	709
4.1.3.2.1.1.1	FACT-Lym-Subskala .....	709
4.1.3.2.1.1.2	FACT TOI .....	710
4.1.3.2.1.1.3	FACT-G.....	711
4.1.3.2.1.1.4	FACT-Gesamtscore .....	711
4.1.3.2.1.2	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach Geschlecht (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	712
4.1.3.2.1.2.1	FACT-Lym-Subskala .....	712
4.1.3.2.1.2.2	FACT TOI .....	712
4.1.3.2.1.2.3	FACT-G.....	713
4.1.3.2.1.2.4	FACT-Gesamtscore .....	713
4.1.3.2.1.3	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	714
4.1.3.2.1.3.1	FACT-Lym-Subskala .....	714
4.1.3.2.1.3.2	FACT TOI .....	715
4.1.3.2.1.3.3	FACT-G.....	715
4.1.3.2.1.3.4	FACT-Gesamtscore .....	716
4.1.3.2.1.4	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach Region (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	716
4.1.3.2.1.4.1	FACT-Lym-Subskala .....	716
4.1.3.2.1.4.2	FACT TOI .....	717
4.1.3.2.1.4.3	FACT-G.....	717
4.1.3.2.1.4.4	FACT-Gesamtscore .....	718
4.1.3.2.1.5	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	719
4.1.3.2.1.5.1	FACT-Lym-Subskala .....	719
4.1.3.2.1.5.2	FACT TOI .....	719
4.1.3.2.1.5.3	FACT-G.....	720
4.1.3.2.1.5.4	FACT-Gesamtscore .....	720
4.1.3.2.1.6	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach histologischem Grad zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) ..	721
4.1.3.2.1.6.1	FACT-Lym-Subskala .....	721
4.1.3.2.1.6.2	FACT TOI .....	721
4.1.3.2.1.6.3	FACT-G.....	721
4.1.3.2.1.6.4	FACT-Gesamtscore .....	722

4.1.3.2.1.7	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	722
4.1.3.2.1.7.1	FACT-Lym-Subskala .....	722
4.1.3.2.1.7.2	FACT TOI .....	723
4.1.3.2.1.7.3	FACT-G.....	723
4.1.3.2.1.7.4	FACT-Gesamtscore .....	724
4.1.3.2.1.8	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach vorheriger PI3K-Inhibitor- Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	725
4.1.3.2.1.8.1	FACT-Lym-Subskala .....	725
4.1.3.2.1.8.2	FACT TOI .....	725
4.1.3.2.1.8.3	FACT-G.....	726
4.1.3.2.1.8.4	FACT-Gesamtscore .....	726
4.1.3.2.1.9	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach vorheriger HSCT (ITT- Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	727
4.1.3.2.1.9.1	FACT-Lym-Subskala .....	727
4.1.3.2.1.9.2	FACT TOI .....	728
4.1.3.2.1.9.3	FACT-G.....	729
4.1.3.2.1.9.4	FACT-Gesamtscore .....	729
4.1.3.2.1.10	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	730
4.1.3.2.1.10.1	FACT-Lym-Subskala .....	730
4.1.3.2.1.10.2	FACT TOI .....	731
4.1.3.2.1.10.3	FACT-G.....	731
4.1.3.2.1.10.4	FACT-Gesamtscore .....	732
4.1.3.2.1.11	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT- Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	733
4.1.3.2.1.11.1	FACT-Lym-Subskala .....	733
4.1.3.2.1.11.2	FACT TOI .....	733
4.1.3.2.1.11.3	FACT-G.....	734
4.1.3.2.1.11.4	FACT-Gesamtscore .....	734
4.1.3.2.1.12	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse zu <i>Bulky Disease</i> zu Baseline (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	735
4.1.3.2.1.12.1	FACT-Lym-Subskala .....	735
4.1.3.2.1.12.2	FACT TOI .....	736
4.1.3.2.1.12.3	FACT-G.....	736
4.1.3.2.1.12.4	FACT-Gesamtscore .....	737

4.1.3.2.1.13 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach <i>Bridging Therapy</i> (ITT- Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	738
4.1.3.2.1.13.1 FACT-Lym-Subskala .....	738
4.1.3.2.1.13.2 ACT TOI .....	739
4.1.3.2.1.13.3 FACT-G .....	739
4.1.3.2.1.13.4 FACT-Gesamtscore .....	740
4.1.3.2.1.14 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	740
4.1.3.2.1.14.1 FACT-Lym-Subskala .....	740
4.1.3.2.1.14.2 FACT TOI .....	741
4.1.3.2.1.14.3 FACT-G .....	741
4.1.3.2.1.14.4 FACT-Gesamtscore .....	742
4.1.3.2.1.15 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT- Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	743
4.1.3.2.1.15.1 FACT-Lym-Subskala .....	743
4.1.3.2.1.15.2 FACT TOI .....	743
4.1.3.2.1.15.3 FACT-G .....	744
4.1.3.2.1.15.4 FACT-Gesamtscore .....	744
4.1.3.2.1.16 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach US-Zentren; (ITT- Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	745
4.1.3.2.1.16.1 FACT-Lym-Subskala .....	745
4.1.3.2.1.16.2 FACT TOI .....	746
4.1.3.2.1.16.3 FACT-G .....	746
4.1.3.2.1.16.4 FACT-Gesamtscore .....	747
4.1.3.2.1.17 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	747
4.1.3.2.1.17.1 FACT-Lym-Subskala .....	747
4.1.3.2.1.17.2 FACT TOI .....	748
4.1.3.2.1.17.3 FACT-G .....	748
4.1.3.2.1.17.4 FACT-Gesamtscore .....	749
4.1.3.2.1.18 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach doppelter Refraktärität (ITT- Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	750
4.1.3.2.1.18.1 FACT-Lym-Subskala .....	750
4.1.3.2.1.18.2 FACT TOI .....	750
4.1.3.2.1.18.3 FACT-G .....	751
4.1.3.2.1.18.4 FACT-Gesamtscore .....	751
4.1.3.2.1.19 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach Abstammung (ITT- Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	752
4.1.3.2.1.19.1 FACT-Lym-Subskala .....	752



4.1.3.2.1.19.2	FACT TOI .....	752
4.1.3.2.1.19.3	FACT-G.....	753
4.1.3.2.1.19.4	FACT-Gesamtscore .....	753
4.1.3.2.1.20	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach Ethnie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	753
4.1.3.2.1.20.1	FACT-Lym-Subskala .....	753
4.1.3.2.1.20.2	FACT TOI .....	754
4.1.3.2.1.20.3	FACT-G.....	754
4.1.3.2.1.20.4	FACT-Gesamtscore .....	754
4.1.4	Nebenwirkungen .....	754
4.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse.....	754
4.1.4.1.1	Gesamtrate der UE inkl. krankheitsbezogener Ereignisse aus ELARA (ITT-Population, <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) ...	754
4.1.4.1.1.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	754
4.1.4.1.1.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	755
4.1.4.1.1.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	755
4.1.4.1.2	Gesamtrate der SUE inkl. krankheitsbezogener Ereignisse aus ELARA (ITT-Population, <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	756
4.1.4.1.2.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	756
4.1.4.1.2.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	756
4.1.4.1.2.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	756
4.1.4.1.3	Subgruppenanalysen der Studie ELARA der UE (ITT-Population, <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	757
4.1.4.1.3.1	Gesamtrate der UE (ITT-Population, <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	757
4.1.4.1.3.1.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach Alter (ITT-Population, <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) 757	
4.1.4.1.3.1.1.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	757
4.1.4.1.3.1.1.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	758
4.1.4.1.3.1.1.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	758
4.1.4.1.3.1.2	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach Geschlecht (ITT-Population, <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 03.08.2021) 759	
4.1.4.1.3.1.2.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	759
4.1.4.1.3.1.2.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	759
4.1.4.1.3.1.2.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	760
4.1.4.1.3.1.3	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, <i>Safety</i> - Population, Datenschnitt vom 03.08.2021).....	760
4.1.4.1.3.1.3.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	760
4.1.4.1.3.1.3.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	761

4.1.4.1.3.1.3.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	761
4.1.4.1.3.1.4	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach Region (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	762
4.1.4.1.3.1.4.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	762
4.1.4.1.3.1.4.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	763
4.1.4.1.3.1.4.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	763
4.1.4.1.3.1.5	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	764
4.1.4.1.3.1.5.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	764
4.1.4.1.3.1.5.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	764
4.1.4.1.3.1.5.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	765
4.1.4.1.3.1.6	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach histologischem Grad zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	766
4.1.4.1.3.1.6.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	766
4.1.4.1.3.1.6.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	766
4.1.4.1.3.1.6.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	767
4.1.4.1.3.1.7	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	767
4.1.4.1.3.1.7.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	767
4.1.4.1.3.1.7.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	768
4.1.4.1.3.1.7.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	768
4.1.4.1.3.1.8	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	769
4.1.4.1.3.1.8.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	769
4.1.4.1.3.1.8.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	770
4.1.4.1.3.1.8.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	770
4.1.4.1.3.1.9	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach vorheriger HSCT (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	771
4.1.4.1.3.1.9.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	771
4.1.4.1.3.1.9.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	771
4.1.4.1.3.1.9.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	772

4.1.4.1.3.1.10	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	772
4.1.4.1.3.1.10.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	772
4.1.4.1.3.1.10.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	773
4.1.4.1.3.1.10.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	773
4.1.4.1.3.1.11	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	774
4.1.4.1.3.1.11.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	774
4.1.4.1.3.1.11.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	774
4.1.4.1.3.1.11.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	775
4.1.4.1.3.1.12	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE zu <i>Bulky Disease</i> zu Baseline (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	776
4.1.4.1.3.1.12.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	776
4.1.4.1.3.1.12.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	776
4.1.4.1.3.1.12.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	777
4.1.4.1.3.1.13	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach <i>Bridging Therapy</i> (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	778
4.1.4.1.3.1.13.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	778
4.1.4.1.3.1.13.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	779
4.1.4.1.3.1.13.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	779
4.1.4.1.3.1.14	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	780
4.1.4.1.3.1.14.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	780
4.1.4.1.3.1.14.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	780
4.1.4.1.3.1.14.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	781
4.1.4.1.3.1.15	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	782
4.1.4.1.3.1.15.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	782
4.1.4.1.3.1.15.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	782
4.1.4.1.3.1.15.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	783

4.1.4.1.3.1.16	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach US-Zentren; (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021)	784
4.1.4.1.3.1.16.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	784
4.1.4.1.3.1.16.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	784
4.1.4.1.3.1.16.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	785
4.1.4.1.3.1.17	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	785
4.1.4.1.3.1.17.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	785
4.1.4.1.3.1.17.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	785
4.1.4.1.3.1.17.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	786
4.1.4.1.3.1.18	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	786
4.1.4.1.3.1.18.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	786
4.1.4.1.3.1.18.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	787
4.1.4.1.3.1.18.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	788
4.1.4.1.3.1.19	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE Abstammung (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021)	788
4.1.4.1.3.1.19.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	788
4.1.4.1.3.1.19.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	788
4.1.4.1.3.1.19.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	789
4.1.4.1.3.1.20	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach Ethnie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021)	789
4.1.4.1.3.1.20.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	789
4.1.4.1.3.1.20.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	789
4.1.4.1.3.1.20.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	789
4.1.4.1.4	Subgruppenanalyse der gesamtrate der SUE (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	790
4.1.4.1.4.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach Alter (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	790
4.1.4.1.4.1.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	790
4.1.4.1.4.1.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	790
4.1.4.1.4.1.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	790
4.1.4.1.4.2	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach Geschlecht (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	791

4.1.4.1.4.2.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	791
4.1.4.1.4.2.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	791
4.1.4.1.4.2.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	791
4.1.4.1.4.3	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	792
4.1.4.1.4.3.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	792
4.1.4.1.4.3.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	792
4.1.4.1.4.3.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	792
4.1.4.1.4.4	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach Region (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	792
4.1.4.1.4.4.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	792
4.1.4.1.4.4.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	793
4.1.4.1.4.4.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	793
4.1.4.1.4.5	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	793
4.1.4.1.4.5.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	793
4.1.4.1.4.5.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	794
4.1.4.1.4.5.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	794
4.1.4.1.4.6	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach histologischem Grad zu Studienbeginn ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	794
4.1.4.1.4.6.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	794
4.1.4.1.4.6.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	794
4.1.4.1.4.6.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	795
4.1.4.1.4.7	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	795
4.1.4.1.4.7.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	795
4.1.4.1.4.7.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	795
4.1.4.1.4.7.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	796
4.1.4.1.4.8	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	796
4.1.4.1.4.8.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	796
4.1.4.1.4.8.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	796
4.1.4.1.4.8.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	797
4.1.4.1.4.9	Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach vorheriger HSCT (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	797
4.1.4.1.4.9.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	797
4.1.4.1.4.9.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	797
4.1.4.1.4.9.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	797

4.1.4.1.4.10 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	798
4.1.4.1.4.10.1 Vor der Lymphozyten-Depletion.....	798
4.1.4.1.4.10.2 Während der Lymphozyten-Depletion .....	798
4.1.4.1.4.10.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	798
4.1.4.1.4.11 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	799
4.1.4.1.4.11.1 Vor der Lymphozyten-Depletion.....	799
4.1.4.1.4.11.2 Während der Lymphozyten-Depletion .....	799
4.1.4.1.4.11.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	799
4.1.4.1.4.12 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE zu <i>Bulky Disease</i> zu Baseline (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	800
4.1.4.1.4.12.1 Vor der Lymphozyten-Depletion.....	800
4.1.4.1.4.12.2 Während der Lymphozyten-Depletion .....	800
4.1.4.1.4.12.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	800
4.1.4.1.4.13 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach <i>Bridging Therapy</i> (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	801
4.1.4.1.4.13.1 Vor der Lymphozyten-Depletion.....	801
4.1.4.1.4.13.2 Während der Lymphozyten-Depletion .....	801
4.1.4.1.4.13.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	801
4.1.4.1.4.14 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	801
4.1.4.1.4.14.1 Vor der Lymphozyten-Depletion.....	801
4.1.4.1.4.14.2 Während der Lymphozyten-Depletion .....	802
4.1.4.1.4.14.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	802
4.1.4.1.4.15 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	802
4.1.4.1.4.15.1 Vor der Lymphozyten-Depletion.....	802
4.1.4.1.4.15.2 Während der Lymphozyten-Depletion .....	803
4.1.4.1.4.15.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	803
4.1.4.1.4.16 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach US-Zentren; (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	803
4.1.4.1.4.16.1 Vor der Lymphozyten-Depletion.....	803
4.1.4.1.4.16.2 Während der Lymphozyten-Depletion .....	803
4.1.4.1.4.16.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	804

4.1.4.1.4.17 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	804
4.1.4.1.4.17.1 Vor der Lymphozyten-Depletion.....	804
4.1.4.1.4.17.2 Während der Lymphozyten-Depletion .....	804
4.1.4.1.4.17.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	805
4.1.4.1.4.18 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	805
4.1.4.1.4.18.1 Vor der Lymphozyten-Depletion.....	805
4.1.4.1.4.18.2 Während der Lymphozyten-Depletion .....	805
4.1.4.1.4.18.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	806
4.1.4.1.4.19 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach Abstammung (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	806
4.1.4.1.4.19.1 Vor der Lymphozyten-Depletion.....	806
4.1.4.1.4.19.2 Während der Lymphozyten-Depletion .....	806
4.1.4.1.4.19.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	806
4.1.4.1.4.20 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach Ethnie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	807
4.1.4.1.4.20.1 Vor der Lymphozyten-Depletion.....	807
4.1.4.1.4.20.2 Während der Lymphozyten-Depletion .....	807
4.1.4.1.4.20.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	807
4.1.4.1.5 Subgruppenanalyse der UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT aus ELARA (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	808
4.1.4.1.5.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Alter (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	808
4.1.4.1.5.1.1 Vor der Lymphozyten-Depletion.....	808
4.1.4.1.5.1.2 Während der Lymphozyten-Depletion .....	808
4.1.4.1.5.1.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	808
4.1.4.1.5.2 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Geschlecht (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	809
4.1.4.1.5.2.1 Vor der Lymphozyten-Depletion.....	809
4.1.4.1.5.2.2 Während der Lymphozyten-Depletion .....	809
4.1.4.1.5.2.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	809
4.1.4.1.5.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	810
4.1.4.1.5.3.1 Vor der Lymphozyten-Depletion.....	810
4.1.4.1.5.3.2 Während der Lymphozyten-Depletion .....	810
4.1.4.1.5.3.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	811
4.1.4.1.5.4 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Region (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	811
4.1.4.1.5.4.1 Vor der Lymphozyten-Depletion.....	811

4.1.4.1.5.4.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	811
4.1.4.1.5.4.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	812
4.1.4.1.5.5	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	812
4.1.4.1.5.5.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	812
4.1.4.1.5.5.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	813
4.1.4.1.5.5.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	813
4.1.4.1.5.6	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach histologischem Grad zu Studienbeginn ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	813
4.1.4.1.5.6.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	813
4.1.4.1.5.6.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	814
4.1.4.1.5.6.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	814
4.1.4.1.5.7	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	814
4.1.4.1.5.7.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	814
4.1.4.1.5.7.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	815
4.1.4.1.5.7.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	815
4.1.4.1.5.8	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	815
4.1.4.1.5.8.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	815
4.1.4.1.5.8.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	815
4.1.4.1.5.8.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	816
4.1.4.1.5.9	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger HSCT (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	816
4.1.4.1.5.9.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	816
4.1.4.1.5.9.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	816
4.1.4.1.5.9.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	817
4.1.4.1.5.10	Subgruppenanalysen der Studie ELARA zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	817
4.1.4.1.5.10.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	817
4.1.4.1.5.10.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	817
4.1.4.1.5.10.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	818
4.1.4.1.5.11	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	818
4.1.4.1.5.11.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	818
4.1.4.1.5.11.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	818
4.1.4.1.5.11.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	819
4.1.4.1.5.12	Subgruppenanalysen der Studie ELARA zu <i>Bulky Disease</i> zu Baseline (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	819



4.1.4.1.5.12.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	819
4.1.4.1.5.12.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	820
4.1.4.1.5.12.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	820
4.1.4.1.5.13	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach <i>Bridging Therapy</i> (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	821
4.1.4.1.5.13.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	821
4.1.4.1.5.13.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	821
4.1.4.1.5.13.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	821
4.1.4.1.5.14	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	822
4.1.4.1.5.14.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	822
4.1.4.1.5.14.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	822
4.1.4.1.5.14.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	823
4.1.4.1.5.15	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	823
4.1.4.1.5.15.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	823
4.1.4.1.5.15.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	823
4.1.4.1.5.15.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	824
4.1.4.1.5.16	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach US-Zentren; (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	824
4.1.4.1.5.16.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	824
4.1.4.1.5.16.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	824
4.1.4.1.5.16.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	825
4.1.4.1.5.17	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	825
4.1.4.1.5.17.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	825
4.1.4.1.5.17.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	826
4.1.4.1.5.17.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	826
4.1.4.1.5.18	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> . Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	826
4.1.4.1.5.18.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	826
4.1.4.1.5.18.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	826
4.1.4.1.5.18.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	827
4.1.4.1.5.19	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Abstammung (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> . Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	828
4.1.4.1.5.19.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	828
4.1.4.1.5.19.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	828
4.1.4.1.5.19.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	828
4.1.4.1.5.20	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Ethnie (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> . Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	828

4.1.4.1.5.20.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	828
4.1.4.1.5.20.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	829
4.1.4.1.5.20.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	829
4.1.4.1.6	Subgruppenanalyse der UE (CTCAE Grad 3 und 4), die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT aus ELARA (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	829
4.1.4.1.6.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Alter (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	829
4.1.4.1.6.1.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	829
4.1.4.1.6.1.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	830
4.1.4.1.6.1.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	830
4.1.4.1.6.2	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Geschlecht (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	830
4.1.4.1.6.2.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	830
4.1.4.1.6.2.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	830
4.1.4.1.6.2.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	831
4.1.4.1.6.3	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, <i>Safety- Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	831
4.1.4.1.6.3.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	831
4.1.4.1.6.3.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	831
4.1.4.1.6.3.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	832
4.1.4.1.6.4	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Region (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	832
4.1.4.1.6.4.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	832
4.1.4.1.6.4.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	832
4.1.4.1.6.4.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	833
4.1.4.1.6.5	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	833
4.1.4.1.6.5.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	833
4.1.4.1.6.5.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	833
4.1.4.1.6.5.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	834
4.1.4.1.6.6	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach histologischem Grad zu Studienbeginn ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	834
4.1.4.1.6.6.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	834
4.1.4.1.6.6.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	834
4.1.4.1.6.6.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	835
4.1.4.1.6.7	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	835
4.1.4.1.6.7.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	835
4.1.4.1.6.7.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	835
4.1.4.1.6.7.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	836

4.1.4.1.6.8	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	836
4.1.4.1.6.8.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	836
4.1.4.1.6.8.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	836
4.1.4.1.6.8.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	836
4.1.4.1.6.9	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger HSCT (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	837
4.1.4.1.6.9.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	837
4.1.4.1.6.9.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	837
4.1.4.1.6.9.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	837
4.1.4.1.6.10	Subgruppenanalysen der Studie ELARA zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	837
4.1.4.1.6.10.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	837
4.1.4.1.6.10.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	838
4.1.4.1.6.10.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	838
4.1.4.1.6.11	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	838
4.1.4.1.6.11.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	838
4.1.4.1.6.11.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	839
4.1.4.1.6.11.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	839
4.1.4.1.6.12	Subgruppenanalysen der Studie ELARA zu <i>Bulky Disease</i> zu Baseline (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	839
4.1.4.1.6.12.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	839
4.1.4.1.6.12.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	840
4.1.4.1.6.12.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	840
4.1.4.1.6.13	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach <i>Bridging Therapy</i> (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	840
4.1.4.1.6.13.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	840
4.1.4.1.6.13.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	841
4.1.4.1.6.13.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	841
4.1.4.1.6.14	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	841
4.1.4.1.6.14.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	841
4.1.4.1.6.14.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	841
4.1.4.1.6.14.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	842
4.1.4.1.6.15	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	842
4.1.4.1.6.15.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	842

4.1.4.1.6.15.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	842
4.1.4.1.6.15.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	843
4.1.4.1.6.16	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach US-Zentren; (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	843
4.1.4.1.6.16.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	843
4.1.4.1.6.16.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	843
4.1.4.1.6.16.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	843
4.1.4.1.6.17	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	844
4.1.4.1.6.17.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	844
4.1.4.1.6.17.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	844
4.1.4.1.6.17.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	844
4.1.4.1.6.18	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> . Datenschnitt vom 03.08.2021).....	845
4.1.4.1.6.18.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	845
4.1.4.1.6.18.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	845
4.1.4.1.6.18.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	845
4.1.4.1.6.19	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Abstammung (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> . Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	846
4.1.4.1.6.19.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	846
4.1.4.1.6.19.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	846
4.1.4.1.6.19.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	846
4.1.4.1.6.20	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Ethnie (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> . Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	846
4.1.4.1.6.20.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	846
4.1.4.1.6.20.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	847
4.1.4.1.6.20.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	847
4.1.4.1.7	Subgruppenanalyse der identifizierten UESI (ITT-Population, <i>Safety- Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	847
4.1.4.1.7.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Alter (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	847
4.1.4.1.7.1.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	847
4.1.4.1.7.1.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	848
4.1.4.1.7.1.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	848
4.1.4.1.7.2	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Geschlecht (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	849
4.1.4.1.7.2.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	849
4.1.4.1.7.2.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	849
4.1.4.1.7.2.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	850
4.1.4.1.7.3	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, <i>Safety- Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	850
4.1.4.1.7.3.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	850
4.1.4.1.7.3.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	851

4.1.4.1.7.3.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	851
4.1.4.1.7.4	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Region (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	852
4.1.4.1.7.4.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	852
4.1.4.1.7.4.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	852
4.1.4.1.7.4.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	853
4.1.4.1.7.5	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	853
4.1.4.1.7.5.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	853
4.1.4.1.7.5.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	854
4.1.4.1.7.5.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	854
4.1.4.1.7.6	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach histologischem Grad zu Studienbeginn ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	855
4.1.4.1.7.6.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	855
4.1.4.1.7.6.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	855
4.1.4.1.7.6.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	855
4.1.4.1.7.7	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	856
4.1.4.1.7.7.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	856
4.1.4.1.7.7.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	856
4.1.4.1.7.7.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	856
4.1.4.1.7.8	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	857
4.1.4.1.7.8.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	857
4.1.4.1.7.8.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	857
4.1.4.1.7.8.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	858
4.1.4.1.7.9	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger HSCT (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	858
4.1.4.1.7.9.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	858
4.1.4.1.7.9.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	859
4.1.4.1.7.9.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	859
4.1.4.1.7.10	Subgruppenanalysen der Studie ELARA zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	859
4.1.4.1.7.10.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	859
4.1.4.1.7.10.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	860
4.1.4.1.7.10.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	860
4.1.4.1.7.11	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	860
4.1.4.1.7.11.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	860
4.1.4.1.7.11.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	861

4.1.4.1.7.11.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	862
4.1.4.1.7.12	Subgruppenanalysen der Studie ELARA zu <i>Bulky Disease</i> zu Baseline (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	862
4.1.4.1.7.12.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	862
4.1.4.1.7.12.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	863
4.1.4.1.7.12.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	863
4.1.4.1.7.13	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach <i>Bridging Therapy</i> (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	864
4.1.4.1.7.13.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	864
4.1.4.1.7.13.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	864
4.1.4.1.7.13.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	865
4.1.4.1.7.14	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	865
4.1.4.1.7.14.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	865
4.1.4.1.7.14.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	866
4.1.4.1.7.14.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	866
4.1.4.1.7.15	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	867
4.1.4.1.7.15.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	867
4.1.4.1.7.15.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	867
4.1.4.1.7.15.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	867
4.1.4.1.7.16	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach US-Zentren; (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	868
4.1.4.1.7.16.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	868
4.1.4.1.7.16.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	868
4.1.4.1.7.16.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	869
4.1.4.1.7.17	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	870
4.1.4.1.7.17.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	870
4.1.4.1.7.17.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	870
4.1.4.1.7.17.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	870
4.1.4.1.7.18	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> . Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	871
4.1.4.1.7.18.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	871
4.1.4.1.7.18.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	872
4.1.4.1.7.18.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	872
4.1.4.1.7.19	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Abstammung (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> . Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	873
4.1.4.1.7.19.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	873

4.1.4.1.7.19.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	873
4.1.4.1.7.19.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	873
4.1.4.1.7.20	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Ethnie (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	873
4.1.4.1.7.20.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	873
4.1.4.1.7.20.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	874
4.1.4.1.7.20.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	874
4.1.4.1.8	Subgruppenanalyse der potenziellen UESI (ITT-Population, <i>Safety- Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	874
4.1.4.1.8.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Alter (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	874
4.1.4.1.8.1.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	874
4.1.4.1.8.1.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	875
4.1.4.1.8.1.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	875
4.1.4.1.8.2	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Geschlecht (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	875
4.1.4.1.8.2.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	875
4.1.4.1.8.2.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	875
4.1.4.1.8.2.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	876
4.1.4.1.8.3	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, <i>Safety- Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	876
4.1.4.1.8.3.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	876
4.1.4.1.8.3.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	876
4.1.4.1.8.3.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	877
4.1.4.1.8.4	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Region (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	877
4.1.4.1.8.4.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	877
4.1.4.1.8.4.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	877
4.1.4.1.8.4.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	877
4.1.4.1.8.5	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	878
4.1.4.1.8.5.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	878
4.1.4.1.8.5.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	878
4.1.4.1.8.5.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	879
4.1.4.1.8.6	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach histologischem Grad zu Studienbeginn ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	880
4.1.4.1.8.6.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	880
4.1.4.1.8.6.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	880
4.1.4.1.8.6.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	880
4.1.4.1.8.7	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	880
4.1.4.1.8.7.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	880
4.1.4.1.8.7.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	881
4.1.4.1.8.7.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	881

4.1.4.1.8.8	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	881
4.1.4.1.8.8.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	881
4.1.4.1.8.8.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	881
4.1.4.1.8.8.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	882
4.1.4.1.8.9	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger HSCT (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	882
4.1.4.1.8.9.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	882
4.1.4.1.8.9.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	882
4.1.4.1.8.9.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	882
4.1.4.1.8.10	Subgruppenanalysen der Studie ELARA zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	883
4.1.4.1.8.10.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	883
4.1.4.1.8.10.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	883
4.1.4.1.8.10.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	883
4.1.4.1.8.11	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	884
4.1.4.1.8.11.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	884
4.1.4.1.8.11.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	884
4.1.4.1.8.11.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	884
4.1.4.1.8.12	Subgruppenanalysen der Studie ELARA zu <i>Bulky Disease</i> zu Baseline (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	885
4.1.4.1.8.12.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	885
4.1.4.1.8.12.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	885
4.1.4.1.8.12.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	886
4.1.4.1.8.13	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach <i>Bridging Therapy</i> (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	886
4.1.4.1.8.13.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	886
4.1.4.1.8.13.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	886
4.1.4.1.8.13.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	887
4.1.4.1.8.14	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	887
4.1.4.1.8.14.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	887
4.1.4.1.8.14.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	888
4.1.4.1.8.14.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	888
4.1.4.1.8.15	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	888
4.1.4.1.8.15.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	888



4.1.4.1.8.15.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	889
4.1.4.1.8.15.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	889
4.1.4.1.8.16	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach US-Zentren; (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	889
4.1.4.1.8.16.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	889
4.1.4.1.8.16.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	889
4.1.4.1.8.16.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	890
4.1.4.1.8.17	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	890
4.1.4.1.8.17.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	890
4.1.4.1.8.17.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	890
4.1.4.1.8.17.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	890
4.1.4.1.8.18	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> . Datenschnitt vom 03.08.2021).....	891
4.1.4.1.8.18.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	891
4.1.4.1.8.18.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	891
4.1.4.1.8.18.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	891
4.1.4.1.8.19	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Abstammung (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> . Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	892
4.1.4.1.8.19.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	892
4.1.4.1.8.19.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	892
4.1.4.1.8.19.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	893
4.1.4.1.8.20	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Ethnie (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> . Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	893
4.1.4.1.8.20.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	893
4.1.4.1.8.20.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	893
4.1.4.1.8.20.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	893
4.1.4.1.9	Subgruppenanalyse der identifizierten SUESI (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	894
4.1.4.1.9.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Alter (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	894
4.1.4.1.9.1.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	894
4.1.4.1.9.1.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	894
4.1.4.1.9.1.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	894
4.1.4.1.9.2	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Geschlecht (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	895
4.1.4.1.9.2.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	895
4.1.4.1.9.2.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	895
4.1.4.1.9.2.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	895
4.1.4.1.9.3	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, <i>Safety- Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	896
4.1.4.1.9.3.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	896
4.1.4.1.9.3.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	897

4.1.4.1.9.3.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	897
4.1.4.1.9.4	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Region (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	898
4.1.4.1.9.4.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	898
4.1.4.1.9.4.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	898
4.1.4.1.9.4.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	899
4.1.4.1.9.5	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	900
4.1.4.1.9.5.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	900
4.1.4.1.9.5.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	900
4.1.4.1.9.5.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	900
4.1.4.1.9.6	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach histologischem Grad zu Studienbeginn ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	902
4.1.4.1.9.6.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	902
4.1.4.1.9.6.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	902
4.1.4.1.9.6.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	902
4.1.4.1.9.7	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	902
4.1.4.1.9.7.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	902
4.1.4.1.9.7.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	903
4.1.4.1.9.7.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	903
4.1.4.1.9.8	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	904
4.1.4.1.9.8.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	904
4.1.4.1.9.8.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	904
4.1.4.1.9.8.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	905
4.1.4.1.9.9	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger HSCT (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	905
4.1.4.1.9.9.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	905
4.1.4.1.9.9.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	905
4.1.4.1.9.9.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	905
4.1.4.1.9.10	Subgruppenanalysen der Studie ELARA zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	906
4.1.4.1.9.10.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	906
4.1.4.1.9.10.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	906
4.1.4.1.9.10.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	906
4.1.4.1.9.11	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	907
4.1.4.1.9.11.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	907
4.1.4.1.9.11.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	907

4.1.4.1.9.11.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	907
4.1.4.1.9.12	Subgruppenanalysen der Studie ELARA zu <i>Bulky Disease</i> zu Baseline (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	908
4.1.4.1.9.12.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	908
4.1.4.1.9.12.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	909
4.1.4.1.9.12.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	909
4.1.4.1.9.13	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach <i>Bridging Therapy</i> (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	910
4.1.4.1.9.13.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	910
4.1.4.1.9.13.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	911
4.1.4.1.9.13.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	911
4.1.4.1.9.14	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	912
4.1.4.1.9.14.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	912
4.1.4.1.9.14.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	912
4.1.4.1.9.14.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	913
4.1.4.1.9.15	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	914
4.1.4.1.9.15.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	914
4.1.4.1.9.15.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	914
4.1.4.1.9.15.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	914
4.1.4.1.9.16	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach US-Zentren; (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	914
4.1.4.1.9.16.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	914
4.1.4.1.9.16.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	915
4.1.4.1.9.16.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	915
4.1.4.1.9.17	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	916
4.1.4.1.9.17.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	916
4.1.4.1.9.17.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	916
4.1.4.1.9.17.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	917
4.1.4.1.9.18	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> . Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	918
4.1.4.1.9.18.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	918
4.1.4.1.9.18.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	918
4.1.4.1.9.18.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	919
4.1.4.1.9.19	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Abstammung (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> . Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	920
4.1.4.1.9.19.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	920

4.1.4.1.9.19.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	920
4.1.4.1.9.19.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	920
4.1.4.1.9.20	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Ethnie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	921
4.1.4.1.9.20.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	921
4.1.4.1.9.20.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	921
4.1.4.1.9.20.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	921
4.1.4.1.10	Subgruppenanalyse der SUE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT aus ELARA (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	922
4.1.4.1.11	Subgruppenanalyse der potenziellen SUESI (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	922
4.1.4.1.12	Subgruppenanalyse schwerwiegendes neurologisches Ereignis (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	922
4.1.4.1.13	Subgruppenanalyse CRS (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	923
4.1.4.1.13.1	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Alter (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	923
4.1.4.1.13.1.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	923
4.1.4.1.13.1.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	923
4.1.4.1.13.1.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	923
4.1.4.1.13.2	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Geschlecht (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	924
4.1.4.1.13.2.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	924
4.1.4.1.13.2.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	924
4.1.4.1.13.2.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	924
4.1.4.1.13.3	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	925
4.1.4.1.13.3.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	925
4.1.4.1.13.3.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	925
4.1.4.1.13.3.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	926
4.1.4.1.13.4	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Region (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	926
4.1.4.1.13.4.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	926
4.1.4.1.13.4.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	926
4.1.4.1.13.4.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	927
4.1.4.1.13.5	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	927
4.1.4.1.13.5.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	927
4.1.4.1.13.5.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	927
4.1.4.1.13.5.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	928
4.1.4.1.13.6	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach histologischem Grad zu Studienbeginn ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	928
4.1.4.1.13.6.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	928

4.1.4.1.13.6.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	928
4.1.4.1.13.6.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	929
4.1.4.1.13.7	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	929
4.1.4.1.13.7.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	929
4.1.4.1.13.7.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	929
4.1.4.1.13.7.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	929
4.1.4.1.13.8	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger PI3K- Inhibitor-Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	930
4.1.4.1.13.8.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	930
4.1.4.1.13.8.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	930
4.1.4.1.13.8.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	931
4.1.4.1.13.9	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger HSCT (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	931
4.1.4.1.13.9.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	931
4.1.4.1.13.9.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	931
4.1.4.1.13.9.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	932
4.1.4.1.13.10	Subgruppenanalysen der Studie ELARA zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	932
4.1.4.1.13.10.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	932
4.1.4.1.13.10.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	932
4.1.4.1.13.10.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	932
4.1.4.1.13.11	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT- Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	933
4.1.4.1.13.11.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	933
4.1.4.1.13.11.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	933
4.1.4.1.13.11.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	934
4.1.4.1.13.12	Subgruppenanalysen der Studie ELARA zu <i>Bulky Disease</i> zu Baseline (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	934
4.1.4.1.13.12.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	934
4.1.4.1.13.12.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	934
4.1.4.1.13.12.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	935
4.1.4.1.13.13	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach <i>Bridging</i> <i>Therapy</i> (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	935
4.1.4.1.13.13.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	935
4.1.4.1.13.13.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	936
4.1.4.1.13.13.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	936

4.1.4.1.13.14	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	936
4.1.4.1.13.14.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	936
4.1.4.1.13.14.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	937
4.1.4.1.13.14.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	937
4.1.4.1.13.15	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021).....	937
4.1.4.1.13.15.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	937
4.1.4.1.13.15.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	938
4.1.4.1.13.15.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	938
4.1.4.1.13.16	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach US-Zentren; (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	938
4.1.4.1.13.16.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	938
4.1.4.1.13.16.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	938
4.1.4.1.13.16.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	939
4.1.4.1.13.17	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> , Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	939
4.1.4.1.13.17.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	939
4.1.4.1.13.17.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	939
4.1.4.1.13.17.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	940
4.1.4.1.13.18	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> . Datenschnitt vom 03.08.2021).....	940
4.1.4.1.13.18.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	940
4.1.4.1.13.18.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	940
4.1.4.1.13.18.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	941
4.1.4.1.13.19	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Abstammung (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> . Datenschnitt vom 03.08.2021) .....	941
4.1.4.1.13.19.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	941
4.1.4.1.13.19.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	941
4.1.4.1.13.19.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	942
4.1.4.1.13.20	Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Ethnie (ITT-Population, <i>Safety-Population</i> . Datenschnitt vom 03.08.2021) ....	942
4.1.4.1.13.20.1	Vor der Lymphozyten-Depletion.....	942
4.1.4.1.13.20.2	Während der Lymphozyten-Depletion .....	942
4.1.4.1.13.20.3	Nach der Tisagenlecleucel-Infusion .....	942
4.2	Ergänzende Daten des indirekten Vergleichs von ELARA (Datenschnitt vom 03.08.2021) und ReCORD-FL.....	944
4.2.1	Behandlungsschema der Patienten in ELARA und in ReCORD-FL vor und nach der Gewichtung in der ausgewählten Therapielinie .....	944

4.2.2	Sensitivitätsanalyse 1 im Rahmen des indirekten Vergleiches von ELARA und ReCORD-FL: Patienten mit mindestens einer in Frage kommenden Therapielinie, die im Jahr 2014 oder später begonnen wurde.....	952
4.2.3	Sensitivitätsanalyse 2 im Rahmen des indirekten Vergleiches von ELARA und ReCORD-FL: <i>Worst-Case-Analyse</i> .....	955
4.3	Ergänzende Daten aus der Studie ELARA, Datenschnitt vom 29.03.2021 .....	958
4.3.1	Mortalität .....	958
4.3.1.1	Gesamtüberleben .....	958
4.3.1.1.1	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021).....	958
4.3.1.1.2	Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben aus ELARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021; 1 Monat = 30,4375 Tage).....	959
4.3.2	Morbidität .....	959
4.3.2.1	Ansprechen .....	959
4.3.2.1.1	Ergebnisse zum Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Komplettremission (CR) aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	959
4.3.2.1.2	Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Komplettremission (CR) nach Bewertung durch das IRC aus ELARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021; 1 Monat = 30.4375 Tage) .	960
4.3.2.1.3	Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Komplettremission (CR) nach lokaler Bewertung aus ELARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021; 1 Monat = 30.4375 Tage) .....	961
4.3.2.1.4	Ergebnisse zum Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Teilremission (PR) aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	961
4.3.2.1.5	Ergebnisse zum Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Komplett- oder Teilremission (CR oder PR) aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	962
4.3.2.1.6	Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Komplett- oder Teilremission (CR oder PR) nach Bewertung durch das IRC aus ELARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021; 1 Monat = 30.4375 Tage).....	964
4.3.2.1.7	Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Komplett- oder Teilremission (CR oder PR) nach lokaler Bewertung aus ELARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021; 1 Monat = 30.4375 Tage).....	964
4.3.2.2	Progressionsfreies Überleben .....	965
4.3.2.2.1	Ergebnisse zum Endpunkt PFS aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	965
4.3.2.3	Zeit bis zur Folgebehandlung .....	966
4.3.2.3.1	Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Zeit bis zur Folgebehandlung aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	966

4.3.2.3.2	Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021; 1 Monat = 30.4375 Tage).....	967
4.3.2.4	EQ-5D VAS .....	967
4.3.2.4.1	Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS nach Erhebungszeitpunkten aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021).....	967
4.3.2.4.2	Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS Veränderung zu Baseline mittels MMRM-Analyse aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	968
4.3.2.4.3	Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS deskriptive Veränderung zu Baseline aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	968
4.3.2.4.4	Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS Zeit bis zur ersten Verbesserung um MID von 7 Punkten aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	969
4.3.2.4.5	Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021).....	970
4.3.2.4.6	Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS Responderanalyse zur MID von 7 Punkten aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	971
4.3.2.4.7	Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS Responderanalyse zu 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	972
4.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	973
4.3.3.1	SF-36v2.....	973
4.3.3.1.1	Rücklaufquoten für den SF-36v2 nach Erhebungszeitpunkten aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021).....	973
4.3.3.1.2	Ergebnisse zum Endpunkt SF-36v2 Veränderung zu Baseline mittels MMRM-Analyse aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	974
4.3.3.1.3	Ergebnisse zum Endpunkt SF-36v2 deskriptive Veränderung zu Baseline aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	975
4.3.3.1.4	Ergebnisse zum Endpunkt SF-36v2 Responderanalyse zur MID von 3 Punkten aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	976
4.3.3.1.5	Ergebnisse zum Endpunkt SF-36v2 Responderanalyse zu 15 % der Skalenspannweite (10 Punkte) aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	978
4.3.3.2	FACT-Lym .....	981
4.3.3.2.1	Rücklaufquoten für den FACT-Lym nach Erhebungszeitpunkten aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021).....	981
4.3.3.2.2	Ergebnisse zum Endpunkt FACT-Lym Veränderung zu Baseline mittels MMRM-Analyse aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	982
4.3.3.2.2.1	FACT-Lym-Subskala .....	982
4.3.3.2.2.2	FACT TOI .....	982



4.3.3.2.2.3	FACT-G.....	983
4.3.3.2.2.4	FACT-Gesamtscore .....	983
4.3.3.2.3	Ergebnisse zum Endpunkt FACT-Lym deskriptive Veränderung zu Baseline aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	984
4.3.3.2.3.1	FACT-Lym-Subskale .....	984
4.3.3.2.3.2	FACT-Lym TOI .....	987
4.3.3.2.3.3	FACT-G.....	987
4.3.3.2.3.4	FACT-Gesamtscore .....	988
4.3.3.2.4	Ergebnisse zum Endpunkt FACT-Lym Zeit bis zur ersten Verbesserung um MID aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	989
4.3.3.2.4.1	FACT-Lym-Subskala (MID von 2,9 Punkten).....	989
4.3.3.2.4.2	FACT TOI (MID von 5,5 Punkten).....	990
4.3.3.2.4.3	FACT-G (MID von 3 Punkten) .....	991
4.3.3.2.4.4	FACT-Gesamtscore (MID von 6,5 Punkten) .....	992
4.3.3.2.5	Ergebnisse zum Endpunkt FACT-Lym Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite aus ELARA (ITT- Population, Datenschnitt vom 29.03.2021).....	993
4.3.3.2.5.1	FACT-Lym-Subskala (9 Punkte).....	993
4.3.3.2.5.2	FACT TOI (17,4 Punkte).....	994
4.3.3.2.5.3	FACT-G (16,2 Punkte) .....	995
4.3.3.2.5.4	FACT-Gesamtscore (25,2 Punkte) .....	996
4.3.3.2.6	Ergebnisse zum Endpunkt FACT-Lym Responderanalyse zur MID aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	997
4.3.3.2.6.1	FACT-Lym-Subskala (MID von 2,9 Punkten).....	997
4.3.3.2.6.2	FACT TOI (MID von 5,5 Punkten).....	998
4.3.3.2.6.3	FACT-G (MID von 3 Punkten) .....	999
4.3.3.2.6.4	FACT-Gesamtscore (MID von 6,5 Punkten) .....	1001
4.3.3.2.7	Ergebnisse zum Endpunkt FACT-Lym Responderanalyse zu 15 % der Skalenspannweite aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	1002
4.3.3.2.7.1	FACT-Lym-Subskala (9 Punkte).....	1002
4.3.3.2.7.2	FACT TOI (17,4 Punkte).....	1003
4.3.3.2.7.3	FACT-G (16,2 Punkte) .....	1005
4.3.3.2.7.4	FACT-Gesamtscore (25,2 Punkte) .....	1006
4.3.4	Nebenwirkungen .....	1008
4.3.4.1	Unerwünschte Ereignisse.....	1008
4.3.4.1.1	Unerwünschte Ereignisse aus ELARA ( <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	1008
4.3.4.1.2	Ergebnisse für UE, die bei mindestens 10 % der Patienten oder 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT aus ELARA ( <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	1010
4.3.4.1.3	Ergebnisse für schwere UE (CTCAE Grad 3 und 4), die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT aus ELARA ( <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	1012

4.3.4.1.4	Ergebnisse zum Endpunkt SUE aus ELARA ( <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	1013
4.3.4.1.5	Ergebnisse für SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT aus ELARA ( <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	1014
4.3.4.1.6	Ergebnisse für UESI (identifiziert), nach SOC und PT aus ELARA ( <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	1014
4.3.4.1.7	Ergebnisse für UESI (potenziell), nach SOC und PT aus ELARA ( <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	1018
4.3.4.1.8	Ergebnisse für SUESI (identifiziert), nach SOC & PT aus ELARA ( <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	1020
4.3.4.1.9	Ergebnisse für SUESI (potenziell), nach SOC & PT aus ELARA ( <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	1021
4.3.4.1.10	Ergebnisse zum Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) aus ELARA ( <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	1022
4.3.4.1.11	Ergebnisse der Zusatzanalyse zum Endpunkt schwerwiegendes neurologisches Ereignis (SNE) aus ELARA ( <i>Safety</i> -Population, Datenschnitt vom 29.03.2021) .....	1023

**4.1 Ergänzende Daten aus der Studie ELARA, Datenschnitt vom 03.08.2021****4.1.1 Mortalität****4.1.1.1 Gesamtüberleben****4.1.1.1.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.1.1.1.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Alter (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

	Tisagenlecleucel	
	Age	
	< 65 years N=74	>= 65 years N=24
N*	74	24
Number of patients. n (%)		
with events		
Death	7 (9.5)	3 (12.5)
censored		
Alive	56 (75.7)	18 (75.0)
Lost to follow-up	11 (14.9)	3 (12.5)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	NE (25.4, NE)	30.7 (14.5, NE)
Median	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
75th	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	98.6 (90.3 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 12	95.6 (86.9 - 98.6)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 15	94.1 (85.0 - 97.7)	95.5 (71.9 - 99.3)
Month 18	92.5 (82.8 - 96.8)	95.5 (71.9 - 99.3)
Month 21	92.5 (82.8 - 96.8)	89.5 (63.6 - 97.3)
Month 24	88.9 (75.4 - 95.2)	89.5 (63.6 - 97.3)
Month 27	79.0 (50.2 - 92.3)	89.5 (63.6 - 97.3)
Month 30	79.0 (50.2 - 92.3)	89.5 (63.6 - 97.3)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

	Tisagenlecleucel	
	Age	
	< 65 years N=74	>= 65 years N=24
Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST, Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation,		
% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point,		
% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates,		
CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,		
N: Number of patients included in the analysis,		
OS: Overall Survival, Time is calculated from enrollment,		

#### 4.1.1.1.1.2 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Geschlecht (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33	Male N=65
N*	33	65
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	3 (9.1)	7 (10.8)
censored		
Alive	28 (84.8)	46 (70.8)
Lost to follow-up	2 (6.1)	12 (18.5)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	30.7 (19.3. NE)	NE (21.3. NE)
Median	30.7 (NE. NE)	NE (25.4. NE)
75th	30.7 (NE. NE)	NE (NE. NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	100.0 (100.0 - 100.0)	98.4 (88.9 - 99.8)
Month 12	100.0 (100.0 - 100.0)	94.9 (85.0 - 98.3)
Month 15	96.8 (79.2 - 99.5)	93.2 (82.8 - 97.4)
Month 18	96.8 (79.2 - 99.5)	91.3 (80.3 - 96.3)
Month 21	91.4 (68.5 - 97.9)	91.3 (80.3 - 96.3)
Month 24	91.4 (68.5 - 97.9)	87.6 (73.2 - 94.6)

	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33	Male N=65
Month 27	91.4 (68.5 - 97.9)	75.1 (41.3 - 91.2)
Month 30	91.4 (68.5 - 97.9)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST, Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation,

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point,

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates,

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

N\*: Number of patients included in the analysis,

OS: Overall Survival, Time is calculated from enrollment,

#### 4.1.1.1.1.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT- Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=56	>=1 N=42
N*	56	42
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	6 (10.7)	4 (9.5)
censored		
Alive	40 (71.4)	34 (81.0)
Lost to follow-up	10 (17.9)	4 (9.5)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	30.7 (21.3, NE)	NE (19.3, NE)
Median	30.7 (25.4, NE)	NE (NE, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	100.0 (100.0 - 100.0)	97.6 (83.9 - 99.7)
Month 12	98.0 (86.6 - 99.7)	95.1 (81.7 - 98.7)
Month 15	94.0 (82.5 - 98.0)	95.1 (81.7 - 98.7)

	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=56	>=1 N=42
Month 18	94.0 (82.5 - 98.0)	92.1 (77.3 - 97.4)
Month 21	94.0 (82.5 - 98.0)	88.1 (70.6 - 95.5)
Month 24	89.5 (72.4 - 96.3)	88.1 (70.6 - 95.5)
Month 27	79.6 (49.1 - 92.9)	88.1 (70.6 - 95.5)
Month 30	79.6 (49.1 - 92.9)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST, Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation,

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point,

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates,

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

N\*: Number of patients included in the analysis,

OS: Overall Survival, Time is calculated from enrollment,

#### 4.1.1.1.1.4 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Region (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45	Non-Europe N=53
N*	45	53
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	3 (6.7)	7 (13.2)
censored		
Alive	34 (75.6)	40 (75.5)
Lost to follow-up	8 (17.8)	6 (11.3)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	NE (NE, NE)	30.7 (21.3, NE)
Median	NE (NE, NE)	30.7 (25.4, NE)
75th	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)

	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45	Non-Europe N=53
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	100.0 (100.0 - 100.0)	98.0 (86.6 - 99.7)
Month 12	97.4 (83.2 - 99.6)	96.0 (84.9 - 99.0)
Month 15	94.9 (81.0 - 98.7)	94.0 (82.5 - 98.0)
Month 18	92.2 (77.6 - 97.4)	94.0 (82.5 - 98.0)
Month 21	92.2 (77.6 - 97.4)	91.3 (78.3 - 96.7)
Month 24	92.2 (77.6 - 97.4)	87.8 (72.4 - 94.9)
Month 27	NE (NE - NE)	78.0 (49.3 - 91.7)
Month 30	NE (NE - NE)	78.0 (49.3 - 91.7)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST, Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation,

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point,

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates,

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

N\*: Number of patients included in the analysis,

OS: Overall Survival, Time is calculated from enrollment,

#### 4.1.1.1.1.5 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39	High N=59
N*	39	59
Number of patients, n (%) with events		
Death	0	10 (16.9)
censored		
Alive	33 (84.6)	41 (69.5)
Lost to follow-up	6 (15.4)	8 (13.6)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	NE (NE, NE)	25.4 (19.3, NE)

	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39	High N=59
Median	NE (NE, NE)	30.7 (25.4, NE)
75th	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	100.0 (100.0 - 100.0)	98.1 (87.6 - 99.7)
Month 12	100.0 (100.0 - 100.0)	94.3 (83.5 - 98.1)
Month 15	100.0 (100.0 - 100.0)	90.5 (78.6 - 95.9)
Month 18	100.0 (100.0 - 100.0)	88.4 (75.9 - 94.6)
Month 21	100.0 (100.0 - 100.0)	85.3 (71.2 - 92.9)
Month 24	100.0 (100.0 - 100.0)	80.8 (63.6 - 90.5)
Month 27	100.0 (100.0 - 100.0)	67.4 (34.4 - 86.4)
Month 30	100.0 (100.0 - 100.0)	67.4 (34.4 - 86.4)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)
Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST, Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation,		
% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point,		
% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates,		
CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,		
N*: Number of patients included in the analysis,		
OS: Overall Survival, Time is calculated from enrollment,		

#### 4.1.1.1.1.6 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach histologischem Grad zu Studienbeginn (ITT- Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Histological grade	
	Grade 1-2 (low grade) N=88	Grade 3A N=10
N*	88	10
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	9 (10.2)	1 (10.0)



	Tisagenlecleucel	
	Histological grade	
	Grade 1-2 (low grade) N=88	Grade 3A N=10
censored		
Alive	66 (75.0)	8 (80.0)
Lost to follow-up	13 (14.8)	1 (10.0)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	30.7 (25.4, NE)	NE (7.8, NE)
Median	30.7 (NE, NE)	NE (7.8, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	100.0 (100.0 - 100.0)	88.9 (43.3 - 98.4)
Month 12	97.5 (90.4 - 99.4)	88.9 (43.3 - 98.4)
Month 15	95.0 (87.3 - 98.1)	88.9 (43.3 - 98.4)
Month 18	93.6 (85.4 - 97.3)	88.9 (43.3 - 98.4)
Month 21	91.7 (82.3 - 96.3)	88.9 (43.3 - 98.4)
Month 24	88.9 (77.2 - 94.8)	88.9 (43.3 - 98.4)
Month 27	80.9 (56.7 - 92.4)	NE (NE - NE)
Month 30	80.9 (56.7 - 92.4)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST, Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation,

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point,

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates,

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

N\*: Number of patients included in the analysis,

OS: Overall Survival, Time is calculated from enrollment,

#### 4.1.1.1.1.7 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24	3-4 lines N=46	> 4 lines N=28
N*	24	46	28
Number of patients, n (%)			
with events			
Death	4 (16.7)	2 (4.3)	4 (14.3)
censored			
Alive	18 (75.0)	37 (80.4)	19 (67.9)
Lost to follow-up	2 (8.3)	7 (15.2)	5 (17.9)
Percentiles (months) (95% CI)			
25th	30.7 (7.8, NE)	NE (NE, NE)	NE (9.6, NE)
Median	30.7 (25.4, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)			
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	95.8 (73.9 - 99.4)	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 12	91.5 (70.0 - 97.8)	100.0 (100.0 - 100.0)	96.0 (74.8 - 99.4)
Month 15	91.5 (70.0 - 97.8)	95.1 (81.9 - 98.8)	96.0 (74.8 - 99.4)
Month 18	91.5 (70.0 - 97.8)	95.1 (81.9 - 98.8)	91.8 (71.1 - 97.9)
Month 21	91.5 (70.0 - 97.8)	95.1 (81.9 - 98.8)	87.0 (64.7 - 95.6)
Month 24	91.5 (70.0 - 97.8)	95.1 (81.9 - 98.8)	80.3 (54.5 - 92.4)
Month 27	76.2 (33.5 - 93.5)	95.1 (81.9 - 98.8)	80.3 (54.5 - 92.4)
Month 30	76.2 (33.5 - 93.5)	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST, Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation,

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point,

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates,

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

N\*: Number of patients included in the analysis,

OS: Overall Survival, Time is calculated from enrollment,

#### 4.1.1.1.1.8 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT- Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	PI3K inhibitor use	
	Naïve N=77	Pre-treated N=21
N*	77	21
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	8 (10.4)	2 (9.5)
censored		
Alive	62 (80.5)	12 (57.1)
Lost to follow-up	7 (9.1)	7 (33.3)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	30.7 (25.4, NE)	NE (13.8, NE)
Median	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	98.6 (90.8 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 12	95.9 (87.7 - 98.6)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 15	94.5 (86.0 - 97.9)	94.1 (65.0 - 99.1)
Month 18	94.5 (86.0 - 97.9)	87.8 (59.5 - 96.8)
Month 21	92.4 (82.5 - 96.8)	87.8 (59.5 - 96.8)
Month 24	89.2 (76.3 - 95.3)	87.8 (59.5 - 96.8)
Month 27	80.3 (53.7 - 92.6)	87.8 (59.5 - 96.8)
Month 30	80.3 (53.7 - 92.6)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST, Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation,

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point,

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates,

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

N\*: Number of patients included in the analysis,

OS: Overall Survival, Time is calculated from enrollment,

#### 4.1.1.1.1.9 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach vorheriger HSCT (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Prior HSCT therapy			
	Yes N=36	Relapsed <=12 months N=15	Relapsed >12 months N=21	No N=62
N*	36	15	21	62
Number of patients, n (%) with events				
Death	6 (16.7)	3 (20.0)	3 (14.3)	4 (6.5)
censored				
Alive	24 (66.7)	9 (60.0)	15 (71.4)	50 (80.6)
Lost to follow-up	6 (16.7)	3 (20.0)	3 (14.3)	8 (12.9)
Percentiles (months) (95% CI)				
25th	30.7 (14.5, NE)	30.7 (13.8, NE)	NE (10.8, NE)	NE (25.4, NE)
Median	30.7 (NE, NE)	30.7 (NE, NE)	NE (19.3, NE)	NE (25.4, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)				
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)	98.4 (88.9 - 99.8)
Month 12	96.9 (79.8 - 99.6)	100.0 (100.0 - 100.0)	94.4 (66.6 - 99.2)	96.6 (87.2 - 99.1)
Month 15	90.6 (73.7 - 96.9)	85.7 (53.9 - 96.2)	94.4 (66.6 - 99.2)	96.6 (87.2 - 99.1)
Month 18	87.3 (69.5 - 95.0)	85.7 (53.9 - 96.2)	88.9 (62.4 - 97.1)	96.6 (87.2 - 99.1)
Month 21	81.5 (59.5 - 92.2)	85.7 (53.9 - 96.2)	80.0 (48.4 - 93.4)	96.6 (87.2 - 99.1)
Month 24	81.5 (59.5 - 92.2)	85.7 (53.9 - 96.2)	80.0 (48.4 - 93.4)	93.2 (78.9 - 97.9)
Month 27	81.5 (59.5 - 92.2)	85.7 (53.9 - 96.2)	NE (NE - NE)	81.5 (45.5 - 94.8)
Month 30	81.5 (59.5 - 92.2)	85.7 (53.9 - 96.2)	NE (NE - NE)	81.5 (45.5 - 94.8)
Month 33	0.0 (NE - NE)	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)

<b>Tisagenlecleucel</b>			
<b>Prior HSCT therapy</b>			
<b>Yes N=36</b>	<b>Relapsed &lt;=12 months N=15</b>	<b>Relapsed &gt;12 months N=21</b>	<b>No N=62</b>

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST, Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation,

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point,

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates,

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

N\*: Number of patients included in the analysis,

OS: Overall Survival, Time is calculated from enrollment,

#### 4.1.1.1.1.10 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy</b>	
	<b>Refractory N=74</b>	<b>Relapsed N=18</b>
N*	74	18
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	6 (8.1)	3 (16.7)
censored		
Alive	55 (74.3)	15 (83.3)
Lost to follow-up	13 (17.6)	0
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	NE (25.4, NE)	30.7 (10.8, NE)
Median	NE (25.4, NE)	30.7 (NE, NE)
75th	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	98.6 (90.3 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 12	97.1 (88.8 - 99.3)	94.4 (66.6 - 99.2)
Month 15	95.6 (86.9 - 98.5)	94.4 (66.6 - 99.2)
Month 18	95.6 (86.9 - 98.5)	88.5 (61.4 - 97.0)

	Tisagenlecleucel	
	Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy	
	Refractory N=74	Relapsed N=18
Month 21	93.4 (83.0 - 97.5)	88.5 (61.4 - 97.0)
Month 24	89.9 (76.0 - 96.0)	88.5 (61.4 - 97.0)
Month 27	78.7 (46.2 - 92.8)	88.5 (61.4 - 97.0)
Month 30	78.7 (46.2 - 92.8)	88.5 (61.4 - 97.0)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST, Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation,

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point,

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates,

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

N\*: Number of patients included in the analysis,

OS: Overall Survival, Time is calculated from enrollment,

#### 4.1.1.1.1.11 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti- CD20-Antikörper (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61	No N=36
N*	61	36
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	6 (9.8)	4 (11.1)
censored		
Alive	43 (70.5)	31 (86.1)
Lost to follow-up	12 (19.7)	1 (2.8)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	25.4 (21.3, NE)	30.7 (NE, NE)
Median	NE (25.4, NE)	30.7 (NE, NE)
75th	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		

	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61	No N=36
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	98.2 (88.2 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 12	96.4 (86.2 - 99.1)	97.2 (81.9 - 99.6)
Month 15	94.5 (83.8 - 98.2)	94.4 (79.6 - 98.6)
Month 18	94.5 (83.8 - 98.2)	91.4 (75.6 - 97.1)
Month 21	91.8 (79.2 - 96.9)	91.4 (75.6 - 97.1)
Month 24	88.1 (72.6 - 95.1)	91.4 (75.6 - 97.1)
Month 27	73.4 (35.2 - 91.3)	91.4 (75.6 - 97.1)
Month 30	NE (NE - NE)	91.4 (75.6 - 97.1)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST, Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation,

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point,

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates,

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

N\*: Number of patients included in the analysis,

OS: Overall Survival, Time is calculated from enrollment,

#### 4.1.1.1.1.12 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben zu *Bulky Disease* zu Baseline (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)	
	Yes N=63	No N=35
N*	63	35
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	10 (15.9)	0
censored		
Alive	46 (73.0)	28 (80.0)

	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is &gt;7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter &gt;3cm)</b>	
	<b>Yes N=63</b>	<b>No N=35</b>
Lost to follow-up	7 (11.1)	7 (20.0)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	25.4 (19.3, NE)	NE (NE, NE)
Median	30.7 (25.4, NE)	NE (NE, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	98.4 (89.1 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 12	95.1 (85.5 - 98.4)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 15	91.7 (81.3 - 96.5)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 18	89.9 (78.8 - 95.3)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 21	87.3 (74.9 - 93.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 24	83.1 (67.4 - 91.7)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 27	69.3 (35.1 - 87.9)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 30	69.3 (35.1 - 87.9)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)
Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST, Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation,		
% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point,		
% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates,		
CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,		
N*: Number of patients included in the analysis,		
OS: Overall Survival, Time is calculated from enrollment,		



#### 4.1.1.1.1.13 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach *Bridging Therapy* (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Bridging therapy	
	Yes N=46	No N=52
N*	46	52
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	4 (8.7)	6 (11.5)
censored		
Alive	35 (76.1)	39 (75.0)
Lost to follow-up	7 (15.2)	7 (13.5)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	25.4 (25.4, NE)	30.7 (21.3, NE)
Median	25.4 (25.4, NE)	30.7 (NE, NE)
75th	NE (25.4, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	97.7 (84.6 - 99.7)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 12	97.7 (84.6 - 99.7)	95.8 (84.4 - 98.9)
Month 15	95.2 (82.2 - 98.8)	93.8 (81.9 - 97.9)
Month 18	92.4 (78.2 - 97.5)	93.8 (81.9 - 97.9)
Month 21	92.4 (78.2 - 97.5)	91.2 (78.2 - 96.6)
Month 24	92.4 (78.2 - 97.5)	87.6 (71.9 - 94.8)
Month 27	46.2 (0.9 - 88.0)	87.6 (71.9 - 94.8)
Month 30	NE (NE - NE)	87.6 (71.9 - 94.8)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST, Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation,

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point,

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates,

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

N\*: Number of patients included in the analysis,

OS: Overall Survival, Time is calculated from enrollment,

#### 4.1.1.1.1.14 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry	
	<=ULN N=57	>ULN N=41
N*	57	41
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	5 (8.8)	5 (12.2)
censored		
Alive	44 (77.2)	30 (73.2)
Lost to follow-up	8 (14.0)	6 (14.6)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	30.7 (25.4, NE)	NE (19.3, NE)
Median	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	100.0 (100.0 - 100.0)	97.4 (83.2 - 99.6)
Month 12	98.1 (87.4 - 99.7)	94.7 (80.2 - 98.6)
Month 15	96.2 (85.7 - 99.0)	91.9 (76.8 - 97.3)
Month 18	94.3 (83.2 - 98.1)	91.9 (76.8 - 97.3)
Month 21	94.3 (83.2 - 98.1)	87.0 (67.8 - 95.2)
Month 24	94.3 (83.2 - 98.1)	80.3 (56.1 - 92.0)
Month 27	83.8 (50.2 - 95.6)	80.3 (56.1 - 92.0)
Month 30	83.8 (50.2 - 95.6)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST, Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation,

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point,

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates,

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

N\*: Number of patients included in the analysis,

OS: Overall Survival, Time is calculated from enrollment,

**4.1.1.1.1.15 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt  
Gesamtüberleben nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und  
Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom  
03.08.2021)**

	Tisagenlecleucel	
	R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)	
	Naïve N=82	Pre-treated N=16
N*	82	16
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	9 (11.0)	1 (6.3)
censored		
Alive	62 (75.6)	12 (75.0)
Lost to follow-up	11 (13.4)	3 (18.8)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	30.7 (25.4, NE)	NE (21.3, NE)
Median	30.7 (NE, NE)	NE (21.3, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	98.7 (91.2 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 12	96.0 (88.2 - 98.7)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 15	93.3 (84.7 - 97.2)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 18	91.8 (82.7 - 96.2)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 21	89.8 (79.5 - 95.1)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 24	89.8 (79.5 - 95.1)	88.9 (43.3 - 98.4)
Month 27	82.3 (59.8 - 92.9)	NE (NE - NE)
Month 30	82.3 (59.8 - 92.9)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST, Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation,

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point,

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates,

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

N\*: Number of patients included in the analysis,

OS: Overall Survival, Time is calculated from enrollment,

#### 4.1.1.1.1.16 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach US-Zentren; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=28	No N=70
N*	28	70
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	3 (10.7)	7 (10.0)
censored		
Alive	19 (67.9)	55 (78.6)
Lost to follow-up	6 (21.4)	8 (11.4)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	NE (7.8, NE)	30.7 (25.4, NE)
Median	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
75th	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	96.0 (74.8 - 99.4)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 12	92.0 (71.6 - 97.9)	98.4 (89.4 - 99.8)
Month 15	92.0 (71.6 - 97.9)	95.3 (86.2 - 98.5)
Month 18	92.0 (71.6 - 97.9)	93.6 (83.8 - 97.6)
Month 21	92.0 (71.6 - 97.9)	91.1 (79.6 - 96.3)
Month 24	85.9 (61.3 - 95.4)	91.1 (79.6 - 96.3)
Month 27	85.9 (61.3 - 95.4)	81.0 (50.9 - 93.7)
Month 30	NE (NE - NE)	81.0 (50.9 - 93.7)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST, Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation,

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point,

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates,

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

N\*: Number of patients included in the analysis,

OS: Overall Survival, Time is calculated from enrollment,

#### 4.1.1.1.1.17 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline	
	Low tumor burden N=72	High tumor burden N=20
N*	72	20
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	7 (9.7)	3 (15.0)
censored		
Alive	53 (73.6)	16 (80.0)
Lost to follow-up	12 (16.7)	1 (5.0)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	30.7 (25.4, NE)	NE (7.8, NE)
Median	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	100.0 (100.0 - 100.0)	95.0 (69.5 - 99.3)
Month 12	100.0 (100.0 - 100.0)	84.7 (59.7 - 94.8)
Month 15	96.9 (88.3 - 99.2)	84.7 (59.7 - 94.8)
Month 18	95.3 (86.1 - 98.5)	84.7 (59.7 - 94.8)
Month 21	93.1 (82.3 - 97.4)	84.7 (59.7 - 94.8)
Month 24	89.9 (76.3 - 95.9)	84.7 (59.7 - 94.8)
Month 27	79.9 (50.3 - 92.9)	84.7 (59.7 - 94.8)
Month 30	79.9 (50.3 - 92.9)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point.

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

CI: Confidence Interval. n: Number of patients with event.

N\*: Number of patients included in the analysis.

OS: Overall Survival. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.1.1.1.18 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Gesamtüberleben nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents. any regimen)	
	Yes N=67	No N=31
N*	67	31
Number of patients. n (%)		
with events		
Death	5 (7.5)	5 (16.1)
censored		
Alive	51 (76.1)	23 (74.2)
Lost to follow-up	11 (16.4)	3 (9.7)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	NE (25.4, NE)	30.7 (16.4, NE)
Median	NE (25.4, NE)	30.7 (NE, NE)
75th	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	98.4 (89.1 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 12	98.4 (89.1 - 99.8)	93.3 (75.9 - 98.3)
Month 15	95.0 (85.3 - 98.4)	93.3 (75.9 - 98.3)
Month 18	95.0 (85.3 - 98.4)	89.9 (71.8 - 96.6)
Month 21	92.5 (80.9 - 97.2)	89.9 (71.8 - 96.6)
Month 24	92.5 (80.9 - 97.2)	83.0 (58.3 - 93.7)
Month 27	79.3 (41.0 - 94.1)	83.0 (58.3 - 93.7)
Month 30	NE (NE - NE)	83.0 (58.3 - 93.7)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point.

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

CI: Confidence Interval. n: Number of patients with event.

N\*: Number of patients included in the analysis.

OS: Overall Survival. Time is calculated from enrollment.

**4.1.1.1.1.19 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt  
Gesamtüberleben nach Abstammung (ITT-Population, Datenschnitt vom  
03.08.2021)**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.1.1.1.20 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt  
Gesamtüberleben nach Ethnie (ITT-Population, Datenschnitt vom  
03.08.2021)**

---

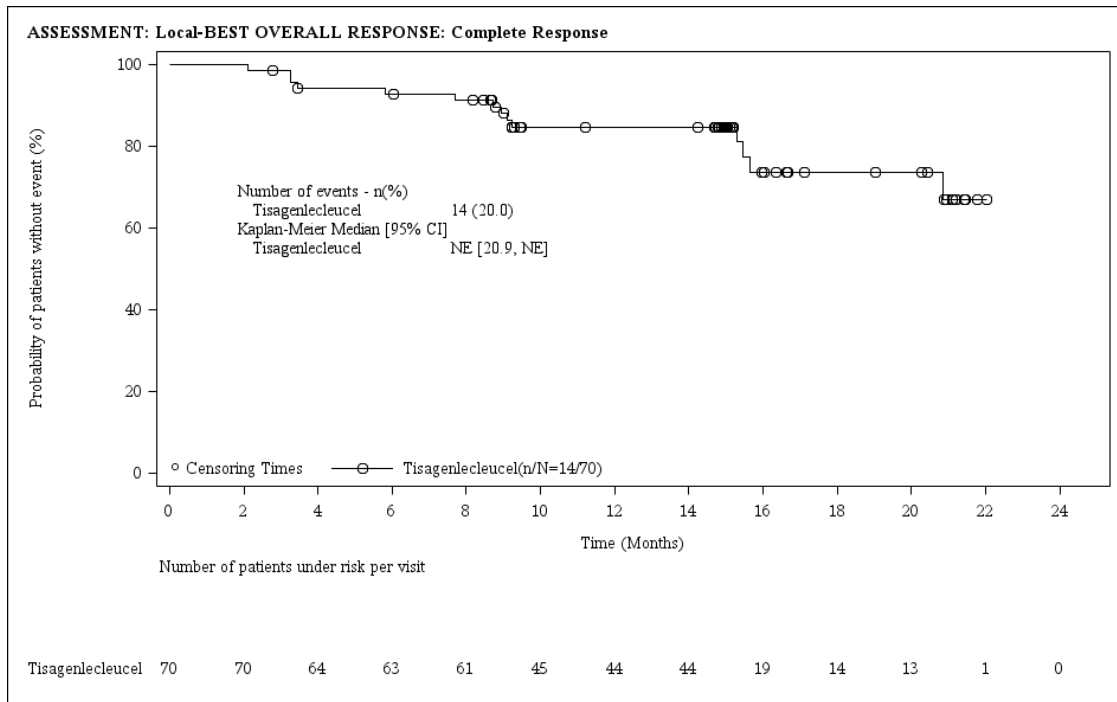
There were no observations which met the report criteria

---

## 4.1.2 Morbidität

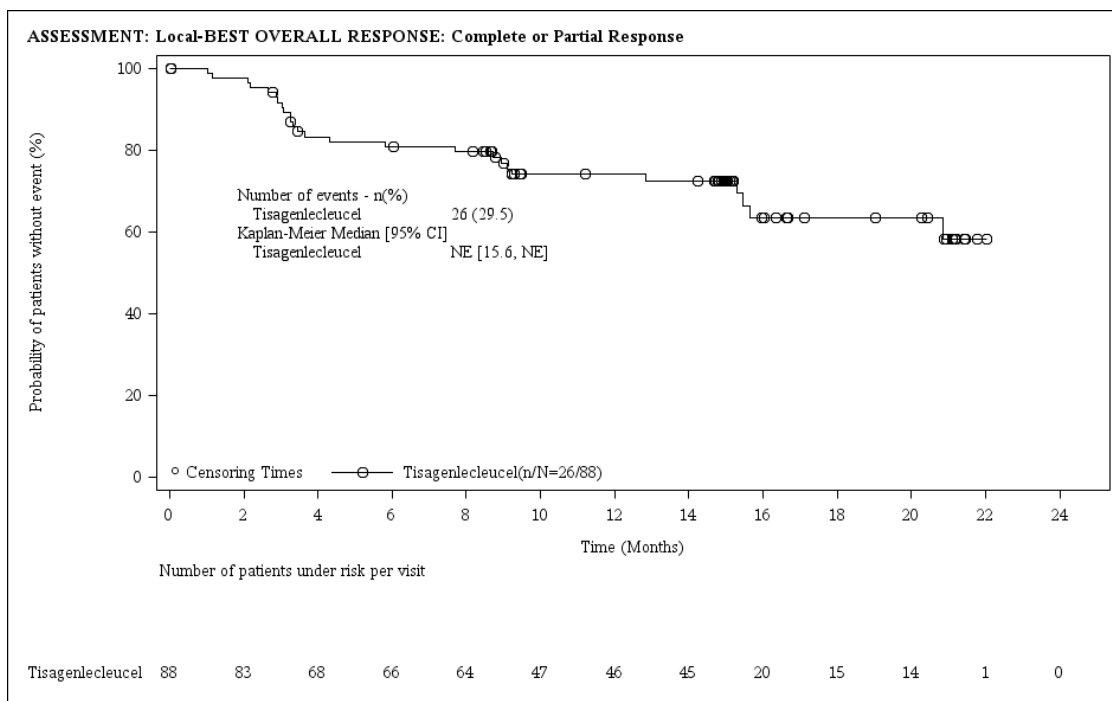
### 4.1.2.1 Ansprechen

#### 4.1.2.1.1 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Komplettremission (CR) nach lokaler Bewertung aus ELARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021; 1 Monat = 30.4375 Tage)





**4.1.2.1.2 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Komplett- oder Teilremission (CR oder PR) nach lokaler Bewertung aus ELARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021; 1 Monat = 30.4375 Tage)**



**4.1.2.1.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.2.1.3.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Alter (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

	Tisagenlecleucel			
	Age			
	< 65 years N=74 n (%)	CI 95%	>= 65 years N=24 n (%)	CI 95%
IRC Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	48 (64.86)	(52.89-75.61)	19 (79.17)	(57.85-92.87)
PR (n, %)	14 (18.92)		3 (12.50)	
SD (n, %)	1 (1.35)		2 (8.33)	
PD (n, %)	9 (12.16)		0	
UNK (n, %)	2 (2.70)		0	
Overall Response Rate (n, %)	62 (83.78)	(73.39-91.33)	22 (91.67)	(73.00-98.97)
Local Assessment				
Best Overall Response				

	Tisagenlecleucel			
	Age			
	< 65 years		>= 65 years	
	N=74		N=24	
	n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%
CR (n, %)	53 (71.62)	(59.95-81.50)	17 (70.83)	(48.91-87.38)
PR (n, %)	14 (18.92)		4 (16.67)	
SD (n, %)	0		3 (12.50)	
PD (n, %)	6 (8.11)		0	
UNK (n, %)	1 (1.35)		0	
Overall Response Rate (n, %)	67 (90.54)	(81.48-96.11)	21 (87.50)	(67.64-97.34)

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.

N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).

#### 4.1.2.1.3.2 Subgruppenanalysen der Studie ELARA der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Geschlecht (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Gender			
	Female		Male	
	N=33		N=65	
	n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%
IRC Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	23 (69.70)	(51.29-84.41)	44 (67.69)	(54.95-78.77)
PR (n, %)	7 (21.21)		10 (15.38)	
SD (n, %)	1 (3.03)		2 (3.08)	
PD (n, %)	2 (6.06)		7 (10.77)	
UNK (n, %)	0		2 (3.08)	
Overall Response Rate (n, %)	30 (90.91)	(75.67-98.08)	54 (83.08)	(71.73-91.24)
Local Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	27 (81.82)	(64.54-93.02)	43 (66.15)	(53.35-77.43)
PR (n, %)	4 (12.12)		14 (21.54)	
SD (n, %)	2 (6.06)		1 (1.54)	
PD (n, %)	0		6 (9.23)	
UNK (n, %)	0		1 (1.54)	
Overall Response Rate (n, %)	31 (93.94)	(79.77-99.26)	57 (87.69)	(77.18-94.53)

Tisagenlecleucel				
Gender				
Female		Male		
N=33		N=65		
n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%	

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.

N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).

#### 4.1.2.1.3.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

Tisagenlecleucel				
Severity of Disease (By ECOG Performance Status)				
0		>=1		
N=56		N=42		
n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%	

##### IRC Assessment

##### Best Overall Response

CR (n, %)	40 (71.43)	(57.79-82.70)	27 (64.29)	(48.03-78.45)
PR (n, %)	8 (14.29)		9 (21.43)	
SD (n, %)	2 (3.57)		1 (2.38)	
PD (n, %)	5 (8.93)		4 (9.52)	
UNK (n, %)	1 (1.79)		1 (2.38)	
Overall Response Rate (n, %)	48 (85.71)	(73.78-93.62)	36 (85.71)	(71.46-94.57)

##### Local Assessment

##### Best Overall Response

CR (n, %)	43 (76.79)	(63.58-87.02)	27 (64.29)	(48.03-78.45)
PR (n, %)	7 (12.50)		11 (26.19)	
SD (n, %)	1 (1.79)		2 (4.76)	
PD (n, %)	4 (7.14)		2 (4.76)	
UNK (n, %)	1 (1.79)		0	
Overall Response Rate (n, %)	50 (89.29)	(78.12-95.97)	38 (90.48)	(77.38-97.34)

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.

N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).

#### 4.1.2.1.3.4 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Region (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Region			
	Europe N=45 n (%)	CI 95%	Non-Europe N=53 n (%)	CI 95%
IRC Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	30 (66.67)	(51.05-80.00)	37 (69.81)	(55.66-81.66)
PR (n, %)	11 (24.44)		6 (11.32)	
SD (n, %)	2 (4.44)		1 (1.89)	
PD (n, %)	2 (4.44)		7 (13.21)	
UNK (n, %)	0		2 (3.77)	
Overall Response Rate (n, %)	41 (91.11)	(78.78-97.52)	43 (81.13)	(68.03-90.56)
Local Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	31 (68.89)	(53.35-81.83)	39 (73.58)	(59.67-84.74)
PR (n, %)	11 (24.44)		7 (13.21)	
SD (n, %)	1 (2.22)		2 (3.77)	
PD (n, %)	2 (4.44)		4 (7.55)	
UNK (n, %)	0		1 (1.89)	
Overall Response Rate (n, %)	42 (93.33)	(81.73-98.60)	46 (86.79)	(74.66-94.52)

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.

N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).

#### 4.1.2.1.3.5 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry			
	Low/Intermediate N=39 n (%)	CI 95%	High N=59 n (%)	CI 95%
IRC Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	30 (76.92)	(60.67-88.87)	37 (62.71)	(49.15-74.96)

	Tisagenlecleucel			
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry			
	Low/Intermediate		High	
	N=39		N=59	
	n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%
PR (n, %)	7 (17.95)		10 (16.95)	
SD (n, %)	0		3 (5.08)	
PD (n, %)	2 (5.13)		7 (11.86)	
UNK (n, %)	0		2 (3.39)	
Overall Response Rate (n, %)	37 (94.87)	(82.68-99.37)	47 (79.66)	(67.17-89.02)
Local Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	32 (82.05)	(66.47-92.46)	38 (64.41)	(50.87-76.45)
PR (n, %)	6 (15.38)		12 (20.34)	
SD (n, %)	0		3 (5.08)	
PD (n, %)	1 (2.56)		5 (8.47)	
UNK (n, %)	0		1 (1.69)	
Overall Response Rate (n, %)	38 (97.44)	(86.52-99.94)	50 (84.75)	(73.01-92.78)

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.

N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).

#### 4.1.2.1.3.6 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach histologischem Grad zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Histological grade			
	Grade 1-2 (low grade)		Grade 3A	
	N=88		N=10	
	n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%
IRC Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	60 (68.18)	(57.39-77.71)	7 (70.00)	(34.75-93.33)
PR (n, %)	16 (18.18)		1 (10.00)	
SD (n, %)	3 (3.41)		0	
PD (n, %)	7 (7.95)		2 (20.00)	
UNK (n, %)	2 (2.27)		0	
Overall Response Rate (n, %)	76 (86.36)	(77.39-92.75)	8 (80.00)	(44.39-97.48)

	Tisagenlecleucel			
	Histological grade			
	Grade 1-2 (low grade)		Grade 3A	
	N=88		N=10	
	n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%
Local Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	62 (70.45)	(59.78-79.71)	8 (80.00)	(44.39-97.48)
PR (n, %)	16 (18.18)		2 (20.00)	
SD (n, %)	3 (3.41)		0	
PD (n, %)	6 (6.82)		0	
UNK (n, %)	1 (1.14)		0	
Overall Response Rate (n, %)	78 (88.64)	(80.09-94.41)	10 (100)	(69.15-100.00)

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.

N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).

#### 4.1.2.1.3.7 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel					
	Number of prior lines of antineoplastic therapy					
	<=2 lines		3-4 lines		> 4 lines	
	N=24		N=46		N=28	
	n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%
IRC Assessment						
Best Overall Response						
CR (n, %)	14 (58.33)	(36.64-77.89)	37 (80.43)	(66.09-90.64)	16 (57.14)	(37.18-75.54)
PR (n, %)	5 (20.83)		5 (10.87)		7 (25.00)	
SD (n, %)	1 (4.17)		2 (4.35)		0	
PD (n, %)	4 (16.67)		2 (4.35)		3 (10.71)	
UNK (n, %)	0		0		2 (7.14)	
Overall Response Rate (n, %)	19 (79.17)	(57.85-92.87)	42 (91.30)	(79.21-97.58)	23 (82.14)	(63.11-93.94)

	Tisagenlecleucel					
	Number of prior lines of antineoplastic therapy					
	<=2 lines		3-4 lines		> 4 lines	
	N=24		N=46		N=28	
n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%	
Local Assessment						
Best Overall Response						
CR (n, %)	16 (66.67)	(44.68-84.37)	35 (76.09)	(61.23-87.41)	19 (67.86)	(47.65-84.12)
PR (n, %)	5 (20.83)		7 (15.22)		6 (21.43)	
SD (n, %)	0		2 (4.35)		1 (3.57)	
PD (n, %)	3 (12.50)		2 (4.35)		1 (3.57)	
UNK (n, %)	0		0		1 (3.57)	
Overall Response Rate (n, %)	21 (87.50)	(67.64-97.34)	42 (91.30)	(79.21-97.58)	25 (89.29)	(71.77-97.73)

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.

N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).

#### 4.1.2.1.3.8 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	PI3K inhibitor use			
	Naïve N=77 n (%)	CI 95%	Pre-treated N=21 n (%)	CI 95%
IRC Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	51 (66.23)	(54.55-76.62)	16 (76.19)	(52.83-91.78)
PR (n, %)	15 (19.48)		2 (9.52)	
SD (n, %)	3 (3.90)		0	
PD (n, %)	8 (10.39)		1 (4.76)	
UNK (n, %)	0		2 (9.52)	
Overall Response Rate (n, %)	66 (85.71)	(75.87-92.65)	18 (85.71)	(63.66-96.95)

		Tisagenlecleucel			
		PI3K inhibitor use			
		Naïve N=77 n (%)		Pre-treated N=21 n (%)	
		CI 95%		CI 95%	
Local Assessment					
Best Overall Response					
CR (n, %)	54 (70.13)	(58.62-80.03)	16 (76.19)	(52.83-91.78)	
PR (n, %)	15 (19.48)		3 (14.29)		
SD (n, %)	3 (3.90)		0		
PD (n, %)	5 (6.49)		1 (4.76)		
UNK (n, %)	0		1 (4.76)		
Overall Response Rate (n, %)	69 (89.61)	(80.55-95.41)	19 (90.48)	(69.62-98.83)	

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.

N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).

#### 4.1.2.1.3.9 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach vorheriger HSCT (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

		Tisagenlecleucel							
		Prior HSCT therapy							
		Yes N=36 n (%)		Relapsed ≤12 months N=15 n (%)		Relapsed >12 months N=21 n (%)		No N=62 n (%)	
		CI 95%		CI 95%		CI 95%		CI 95%	
IRC Assessment									
Best Overall Response									
CR (n, %)	23 (63.89)	(46.22-79.18)	11 (73.33)	(44.90-92.21)	12 (57.14)	(34.02-78.18)	44 (70.97)	(58.05-81.80)	
PR (n, %)	7 (19.44)		1 (6.67)		6 (28.57)		10 (16.13)		
SD (n, %)	2 (5.56)		1 (6.67)		1 (4.76)		1 (1.61)		
PD (n, %)	3 (8.33)		2 (13.33)		1 (4.76)		6 (9.68)		
UNK (n, %)	1 (2.78)		0		1 (4.76)		1 (1.61)		
Overall Response Rate (n, %)	30 (83.33)	(67.19-93.63)	12 (80.00)	(51.91-95.67)	18 (85.71)	(63.66-96.95)	54 (87.10)	(76.15-94.26)	



		Tisagenlecleucel							
		Prior HSCT therapy							
		Yes		Relapsed ≤12 months		Relapsed >12 months		No	
		N=36		N=15		N=21		N=62	
		n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%
Local Assessment									
Best Overall Response									
	CR (n, %)	23 (63.89)	(46.22-79.18)	11 (73.33)	(44.90-92.21)	12 (57.14)	(34.02-78.18)	47 (75.81)	(63.26-85.78)
	PR (n, %)	7 (19.44)		1 (6.67)		6 (28.57)		11 (17.74)	
	SD (n, %)	2 (5.56)		1 (6.67)		1 (4.76)		1 (1.61)	
	PD (n, %)	3 (8.33)		2 (13.33)		1 (4.76)		3 (4.84)	
	UNK (n, %)	1 (2.78)		0		1 (4.76)		0	
	Overall Response Rate (n, %)	30 (83.33)	(67.19-93.63)	12 (80.00)	(51.91-95.67)	18 (85.71)	(63.66-96.95)	58 (93.55)	(84.30-98.21)

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.

N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).

#### 4.1.2.1.3.10 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

		Tisagenlecleucel			
		Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy			
		Refractory		Relapsed	
		N=74		N=18	
		n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%
IRC Assessment					
Best Overall Response					
	CR (n, %)	51 (68.92)	(57.10-79.17)	12 (66.67)	(40.99-86.66)
	PR (n, %)	12 (16.22)		4 (22.22)	
	SD (n, %)	2 (2.70)		1 (5.56)	
	PD (n, %)	8 (10.81)		1 (5.56)	

	Tisagenlecleucel			
	Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy			
	Refractory		Relapsed	
	N=74		N=18	
	n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%
UNK (n, %)	1 (1.35)		0	
Overall Response Rate (n, %)	63 (85.14)	(74.96-92.34)	16 (88.89)	(65.29-98.62)
Local Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	54 (72.97)	(61.39-82.65)	12 (66.67)	(40.99-86.66)
PR (n, %)	13 (17.57)		4 (22.22)	
SD (n, %)	3 (4.05)		0	
PD (n, %)	4 (5.41)		2 (11.11)	
Overall Response Rate (n, %)	67 (90.54)	(81.48-96.11)	16 (88.89)	(65.29-98.62)

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.

N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).

#### 4.1.2.1.3.11 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy			
	Yes		No	
	N=61		N=36	
	n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%
IRC Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	36 (59.02)	(45.68-71.45)	31 (86.11)	(70.50-95.33)
PR (n, %)	14 (22.95)		3 (8.33)	
SD (n, %)	3 (4.92)		0	
PD (n, %)	7 (11.48)		2 (5.56)	
UNK (n, %)	1 (1.64)		0	
Overall Response Rate (n, %)	50 (81.97)	(70.02-90.64)	34 (94.44)	(81.34-99.32)
Local Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	38 (62.30)	(48.96-74.39)	32 (88.89)	(73.94-96.89)

	Tisagenlecleucel			
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy			
	Yes N=61 n (%)	CI 95%	No N=36 n (%)	CI 95%
PR (n, %)	15 (24.59)		3 (8.33)	
SD (n, %)	3 (4.92)		0	
PD (n, %)	5 (8.20)		1 (2.78)	
Overall Response Rate (n, %)	53 (86.89)	(75.78-94.16)	35 (97.22)	(85.47-99.93)

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.

N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).

#### 4.1.2.1.3.12 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen zu *Bulky Disease* zu Baseline (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)			
	Yes N=63 n (%)	CI 95%	No N=35 n (%)	CI 95%
IRC Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	42 (66.67)	(53.66-78.05)	25 (71.43)	(53.70-85.36)
PR (n, %)	12 (19.05)		5 (14.29)	
SD (n, %)	2 (3.17)		1 (2.86)	
PD (n, %)	6 (9.52)		3 (8.57)	
UNK (n, %)	1 (1.59)		1 (2.86)	
Overall Response Rate (n, %)	54 (85.71)	(74.61-93.25)	30 (85.71)	(69.74-95.19)
Local Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	43 (68.25)	(55.31-79.42)	27 (77.14)	(59.86-89.58)
PR (n, %)	14 (22.22)		4 (11.43)	
SD (n, %)	2 (3.17)		1 (2.86)	
PD (n, %)	4 (6.35)		2 (5.71)	
UNK (n, %)	0		1 (2.86)	

	Tisagenlecleucel			
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)			
	Yes N=63 n (%)	CI 95%	No N=35 n (%)	CI 95%
Overall Response Rate (n, %)	57 (90.48)	(80.41-96.42)	31 (88.57)	(73.26-96.80)

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.  
 N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).

#### 4.1.2.1.3.13 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Bridging Therapy (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Bridging therapy			
	Yes N=46 n (%)	CI 95%	No N=52 n (%)	CI 95%
IRC Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	30 (65.22)	(49.75-78.65)	37 (71.15)	(56.92-82.87)
PR (n, %)	8 (17.39)		9 (17.31)	
SD (n, %)	2 (4.35)		1 (1.92)	
PD (n, %)	6 (13.04)		3 (5.77)	
UNK (n, %)	0		2 (3.85)	
Overall Response Rate (n, %)	38 (82.61)	(68.58-92.18)	46 (88.46)	(76.56-95.65)
Local Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	31 (67.39)	(51.98-80.47)	39 (75.00)	(61.05-85.97)
PR (n, %)	9 (19.57)		9 (17.31)	
SD (n, %)	2 (4.35)		1 (1.92)	
PD (n, %)	4 (8.70)		2 (3.85)	
UNK (n, %)	0		1 (1.92)	
Overall Response Rate (n, %)	40 (86.96)	(73.74-95.06)	48 (92.31)	(81.46-97.86)

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.

N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).

#### 4.1.2.1.3.14 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry			
	<=ULN N=57 n (%)	CI 95%	>ULN N=41 n (%)	CI 95%
IRC Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	42 (73.68)	(60.34-84.46)	25 (60.98)	(44.50-75.80)
PR (n, %)	8 (14.04)		9 (21.95)	
SD (n, %)	0		3 (7.32)	
PD (n, %)	6 (10.53)		3 (7.32)	
UNK (n, %)	1 (1.75)		1 (2.44)	
Overall Response Rate (n, %)	50 (87.72)	(76.32-94.92)	34 (82.93)	(67.94-92.85)
Local Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	45 (78.95)	(66.11-88.62)	25 (60.98)	(44.50-75.80)
PR (n, %)	7 (12.28)		11 (26.83)	
SD (n, %)	0		3 (7.32)	
PD (n, %)	4 (7.02)		2 (4.88)	
UNK (n, %)	1 (1.75)		0	
Overall Response Rate (n, %)	52 (91.23)	(80.70-97.09)	36 (87.80)	(73.80-95.92)

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.

N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).

#### 4.1.2.1.3.15 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)			
	Naïve N=82 n (%)	CI 95%	Pre-treated N=16 n (%)	CI 95%
IRC Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	56 (68.29)	(57.08-78.13)	11 (68.75)	(41.34-88.98)
PR (n, %)	14 (17.07)		3 (18.75)	

	Tisagenlecleucel			
	R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)			
	Naïve N=82		Pre-treated N=16	
	n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%
SD (n, %)	3 (3.66)		0	
PD (n, %)	7 (8.54)		2 (12.50)	
UNK (n, %)	2 (2.44)		0	
Overall Response Rate (n, %)	70 (85.37)	(75.83-92.20)	14 (87.50)	(61.65-98.45)
Local Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	58 (70.73)	(59.65-80.26)	12 (75.00)	(47.62-92.73)
PR (n, %)	15 (18.29)		3 (18.75)	
SD (n, %)	3 (3.66)		0	
PD (n, %)	5 (6.10)		1 (6.25)	
UNK (n, %)	1 (1.22)		0	
Overall Response Rate (n, %)	73 (89.02)	(80.18-94.86)	15 (93.75)	(69.77-99.84)

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.

N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).

#### 4.1.2.1.3.16 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach US-Zentren; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	US sites			
	Yes N=28		No N=70	
	n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%
IRC Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	18 (64.29)	(44.07-81.36)	49 (70.00)	(57.87-80.38)
PR (n, %)	3 (10.71)		14 (20.00)	
SD (n, %)	0		3 (4.29)	
PD (n, %)	5 (17.86)		4 (5.71)	
UNK (n, %)	2 (7.14)		0	
Overall Response Rate (n, %)	21 (75.00)	(55.13-89.31)	63 (90.00)	(80.48-95.88)
Local Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	20 (71.43)	(51.33-86.78)	50 (71.43)	(59.38-81.60)

	Tisagenlecleucel			
	US sites			
	Yes N=28 n (%)	CI 95%	No N=70 n (%)	CI 95%
PR (n, %)	5 (17.86)		13 (18.57)	
SD (n, %)	0		3 (4.29)	
PD (n, %)	2 (7.14)		4 (5.71)	
UNK (n, %)	1 (3.57)		0	
Overall Response Rate (n, %)	25 (89.29)	(71.77-97.73)	63 (90.00)	(80.48-95.88)

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.

N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).

#### 4.1.2.1.3.17 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline			
	Low tumor burden N=72 n (%)	CI 95%	High tumor burden N=20 n (%)	CI 95%
IRC Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	55 (76.39)	(64.91-85.60)	8 (40.00)	(19.12-63.95)
PR (n, %)	9 (12.50)		7 (35.00)	
SD (n, %)	1 (1.39)		2 (10.00)	
PD (n, %)	7 (9.72)		2 (10.00)	
UNK (n, %)	0		1 (5.00)	
Overall Response Rate (n, %)	64 (88.89)	(79.28-95.08)	15 (75.00)	(50.90-91.34)
Local Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	58 (80.56)	(69.53-88.94)	8 (40.00)	(19.12-63.95)
PR (n, %)	8 (11.11)		9 (45.00)	
SD (n, %)	2 (2.78)		1 (5.00)	
PD (n, %)	4 (5.56)		2 (10.00)	
Overall Response Rate (n, %)	66 (91.67)	(82.74-96.88)	17 (85.00)	(62.11-96.79)

Tisagenlecleucel				
Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline				
Low tumor burden		High tumor burden		
N=72		N=20		
n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%	

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.

N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).

#### 4.1.2.1.3.18 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

Tisagenlecleucel				
Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)				
Yes		No		
N=67		N=31		
n (%)	CI 95%	n (%)	CI 95%	
IRC Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	44 (65.67)	(53.06-76.85)	23 (74.19)	(55.39-88.14)
PR (n, %)	12 (17.91)		5 (16.13)	
SD (n, %)	2 (2.99)		1 (3.23)	
PD (n, %)	7 (10.45)		2 (6.45)	
UNK (n, %)	2 (2.99)		0	
Overall Response Rate (n, %)	56 (83.58)	(72.52-91.51)	28 (90.32)	(74.25-97.96)
Local Assessment				
Best Overall Response				
CR (n, %)	49 (73.13)	(60.90-83.24)	21 (67.74)	(48.63-83.32)
PR (n, %)	11 (16.42)		7 (22.58)	
SD (n, %)	3 (4.48)		0	
PD (n, %)	3 (4.48)		3 (9.68)	
UNK (n, %)	1 (1.49)		0	
Overall Response Rate (n, %)	60 (89.55)	(79.65-95.70)	28 (90.32)	(74.25-97.96)

The 95% CI was calculated by using exact Clopper-Pearson method.

N: number of patients in the analysis; CI: Confidence Interval, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

and UNK: Unknown. ORR: Overall Response Rate (CR+PR), CRR: Complete Response Rate (CR).



**4.1.2.1.3.19 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Abstammung (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.2.1.3.20 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Ethnie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

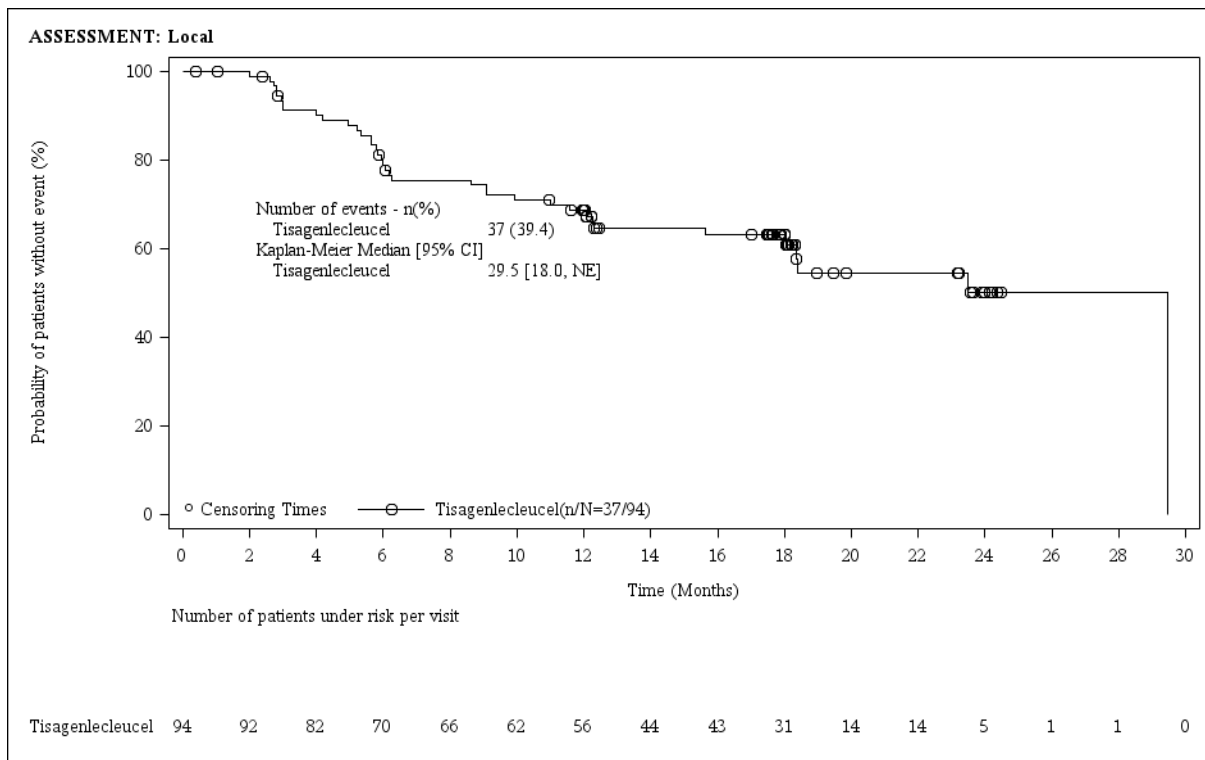
---

There were no observations which met the report criteria

---

### 4.1.2.2 Progressionsfreies Überleben

#### 4.1.2.2.1 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt PFS nach lokaler Bewertung aus ELARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021; 1 Monat = 30.4375 Tage)



#### 4.1.2.2.2 Subgruppenanalysen der Studie ELARA von ELARA für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.2.2.2.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Alter (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Age	
	< 65 years N=74	>= 65 years N=24
N*	74	24
Number of patients, n (%)		
with events		
Death due to reason other than underlying cancer	1 (1.4)	2 (8.3)
Progression	28 (37.8)	7 (29.2)

	Tisagenlecleucel	
	Age	
	< 65 years N=74	>= 65 years N=24
censored		
Discontinued without event	1 (1.4)	0
Lost to follow-up	0	1 (4.2)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	3 (4.1)	0
Ongoing without event	41 (55.4)	13 (54.2)
Withdrew consent	0	1 (4.2)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	7.8 (5.6, 13.8)	14.5 (6.1, NE)
Median	25.0 (14.5, NE)	30.7 (14.5, NE)
75th	NE (25.0, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	98.6 (90.5 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	83.1 (72.1 - 90.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	72.9 (60.9 - 81.8)	85.9 (62.4 - 95.2)
Month 12	70.0 (57.8 - 79.3)	75.8 (51.2 - 89.2)
Month 15	60.0 (47.1 - 70.7)	70.4 (45.4 - 85.5)
Month 18	60.0 (47.1 - 70.7)	70.4 (45.4 - 85.5)
Month 21	56.8 (43.1 - 68.4)	59.1 (34.2 - 77.2)
Month 24	56.8 (43.1 - 68.4)	59.1 (34.2 - 77.2)
Month 27	NE (NE - NE)	59.1 (34.2 - 77.2)
Month 30	NE (NE - NE)	59.1 (34.2 - 77.2)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

	Tisagenlecleucel	
	Age	
	< 65 years N=74	>= 65 years N=24
Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.		
% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point.		
% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.		
CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,		
N*: Number of patients included in the analysis.		
PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.		

#### 4.1.2.2.2 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Geschlecht (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33	Male N=65
N*	33	65
Number of patients, n (%)		
with events		
Death due to reason other than underlying cancer	2 (6.1)	1 (1.5)
Progression	8 (24.2)	27 (41.5)
censored		
Discontinued without event	0	1 (1.5)
Lost to follow-up	0	1 (1.5)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	0	3 (4.6)
Ongoing without event	22 (66.7)	32 (49.2)
Withdrew consent	1 (3.0)	0
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	13.8 (4.9, NE)	8.0 (5.7, 13.4)

	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33	Male N=65
Median	30.7 (19.6, NE)	25.0 (13.4, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (25.0, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	98.4 (89.3 - 99.8)
Month 6	90.6 (73.7 - 96.9)	85.3 (73.6 - 92.1)
Month 9	80.8 (62.1 - 90.9)	73.6 (60.5 - 82.9)
Month 12	80.8 (62.1 - 90.9)	66.8 (53.4 - 77.2)
Month 15	73.3 (53.4 - 85.8)	57.2 (43.3 - 68.8)
Month 18	73.3 (53.4 - 85.8)	57.2 (43.3 - 68.8)
Month 21	66.7 (43.9 - 81.9)	52.2 (37.9 - 64.6)
Month 24	66.7 (43.9 - 81.9)	52.2 (37.9 - 64.6)
Month 27	66.7 (43.9 - 81.9)	NE (NE - NE)
Month 30	66.7 (43.9 - 81.9)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.2.2.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=56	>=1 N=42
N*	56	42
Number of patients, n (%)		
with events		
Death due to reason other than underlying cancer	3 (5.4)	0
Progression	21 (37.5)	14 (33.3)
censored		
Discontinued without event	1 (1.8)	0
Lost to follow-up	1 (1.8)	0
New anticancer therapy (incl. HSCT)	1 (1.8)	2 (4.8)
Ongoing without event	28 (50.0)	26 (61.9)
Withdrew consent	1 (1.8)	0
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	8.0 (4.9, 14.5)	9.1 (5.7, 19.6)
Median	25.0 (13.8, NE)	NE (14.6, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	97.6 (83.9 - 99.7)
Month 6	87.0 (74.6 - 93.6)	87.4 (72.2 - 94.5)
Month 9	73.7 (59.7 - 83.5)	79.5 (63.1 - 89.2)
Month 12	69.8 (55.6 - 80.3)	74.0 (57.0 - 85.1)
Month 15	59.1 (44.2 - 71.2)	67.7 (49.8 - 80.3)
Month 18	59.1 (44.2 - 71.2)	67.7 (49.8 - 80.3)

	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=56	>=1 N=42
Month 21	55.9 (40.7 - 68.7)	58.3 (38.2 - 73.8)
Month 24	55.9 (40.7 - 68.7)	58.3 (38.2 - 73.8)
Month 27	48.0 (28.4 - 65.1)	NE (NE - NE)
Month 30	48.0 (28.4 - 65.1)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.2.2.4 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Region (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45	Non-Europe N=53
N*	45	53
Number of patients, n (%)		
with events		
Death due to reason other than underlying cancer	1 (2.2)	2 (3.8)
Progression	16 (35.6)	19 (35.8)
censored		
Discontinued without event	0	1 (1.9)
Lost to follow-up	0	1 (1.9)

	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45	Non-Europe N=53
New anticancer therapy (incl. HSCT)	2 (4.4)	1 (1.9)
Ongoing without event	26 (57.8)	28 (52.8)
Withdrew consent	0	1 (1.9)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	7.7 (5.7, 13.8)	13.2 (4.5, 19.4)
Median	NE (10.3, NE)	25.0 (14.6, NE)
75th	NE (NE, NE)	30.7 (25.0, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	97.8 (85.3 - 99.7)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	88.7 (74.9 - 95.1)	85.7 (72.4 - 92.9)
Month 9	72.0 (55.9 - 83.0)	79.5 (65.2 - 88.4)
Month 12	64.8 (48.5 - 77.1)	77.3 (62.8 - 86.8)
Month 15	59.0 (42.3 - 72.3)	65.6 (49.9 - 77.4)
Month 18	59.0 (42.3 - 72.3)	65.6 (49.9 - 77.4)
Month 21	59.0 (42.3 - 72.3)	55.8 (38.8 - 69.7)
Month 24	59.0 (42.3 - 72.3)	55.8 (38.8 - 69.7)
Month 27	NE (NE - NE)	46.5 (24.9 - 65.5)
Month 30	NE (NE - NE)	46.5 (24.9 - 65.5)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.



#### 4.1.2.2.2.5 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39	High N=59
N*	39	59
Number of patients, n (%)		
with events		
Death due to reason other than underlying cancer	0	3 (5.1)
Progression	14 (35.9)	21 (35.6)
censored		
Discontinued without event	0	1 (1.7)
Lost to follow-up	0	1 (1.7)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	0	3 (5.1)
Ongoing without event	25 (64.1)	29 (49.2)
Withdrew consent	0	1 (1.7)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	10.2 (6.7, 25.0)	8.0 (4.9, 13.8)
Median	NE (14.6, NE)	19.6 (13.8, NE)
75th	NE (25.0, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	98.2 (88.2 - 99.8)
Month 6	92.3 (78.0 - 97.5)	83.3 (70.3 - 90.9)
Month 9	79.5 (63.1 - 89.2)	73.5 (59.3 - 83.4)
Month 12	74.4 (57.6 - 85.3)	69.4 (55.0 - 80.1)
Month 15	65.8 (48.4 - 78.6)	60.0 (44.8 - 72.3)
Month 18	65.8 (48.4 - 78.6)	60.0 (44.8 - 72.3)

	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39	High N=59
Month 21	65.8 (48.4 - 78.6)	49.9 (33.5 - 64.2)
Month 24	65.8 (48.4 - 78.6)	49.9 (33.5 - 64.2)
Month 27	NE (NE - NE)	49.9 (33.5 - 64.2)
Month 30	NE (NE - NE)	49.9 (33.5 - 64.2)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.2.2.6 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach histologischem Grad zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Histological grade	
	Grade 1-2 (low grade) N=88	Grade 3A N=10
N*	88	10
Number of patients, n (%)		
with events		
Death due to reason other than underlying cancer	3 (3.4)	0
Progression	30 (34.1)	5 (50.0)
censored		
Discontinued without event	1 (1.1)	0

	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Histological grade</b>	
	<b>Grade 1-2 (low grade) N=88</b>	<b>Grade 3A N=10</b>
Lost to follow-up	1 (1.1)	0
New anticancer therapy (incl. HSCT)	3 (3.4)	0
Ongoing without event	50 (56.8)	4 (40.0)
Withdrew consent	0	1 (10.0)
<b>Percentiles (months) (95% CI)</b>		
25th	9.1 (7.3, 14.5)	10.2 (4.0, 25.0)
Median	30.7 (18.8, NE)	25.0 (4.0, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (10.3, NE)
<b>% Event-free probability estimates (95% CI)</b>		
Month 3	98.8 (92.0 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	88.1 (79.0 - 93.4)	77.8 (36.5 - 93.9)
Month 9	75.8 (65.0 - 83.7)	77.8 (36.5 - 93.9)
Month 12	73.3 (62.3 - 81.5)	55.6 (20.4 - 80.5)
Month 15	63.2 (51.4 - 72.9)	55.6 (20.4 - 80.5)
Month 18	63.2 (51.4 - 72.9)	55.6 (20.4 - 80.5)
Month 21	56.7 (43.9 - 67.7)	55.6 (20.4 - 80.5)
Month 24	56.7 (43.9 - 67.7)	55.6 (20.4 - 80.5)
Month 27	56.7 (43.9 - 67.7)	NE (NE - NE)
Month 30	56.7 (43.9 - 67.7)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

		Tisagenlecleucel	
		Histological grade	
		Grade 1-2 (low grade) N=88	Grade 3A N=10
Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.			
% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point.			
% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.			
CI:	Confidence Interval,	n:	Number of patients with event,
N*:	Number of patients included		in the analysis.
PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.			

#### 4.1.2.2.2.7 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

		Tisagenlecleucel		
		Number of prior lines of antineoplastic therapy		
		<=2 lines N=24	3-4 lines N=46	> 4 lines N=28
N*		24	46	28
Number of patients, n (%)				
with events				
Death due to reason other than underlying cancer		1 (4.2)	2 (4.3)	0
Progression		10 (41.7)	12 (26.1)	13 (46.4)
censored				
Discontinued without event		0	0	1 (3.6)
Lost to follow-up		0	0	1 (3.6)
New anticancer therapy (incl. HSCT)		2 (8.3)	0	1 (3.6)
Ongoing without event		11 (45.8)	32 (69.6)	11 (39.3)
Withdrew consent		0	0	1 (3.6)
Percentiles (months) (95% CI)				

	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24	3-4 lines N=46	> 4 lines N=28
25th	9.1 (3.9, 18.8)	14.5 (7.4, NE)	7.4 (4.0, 13.2)
Median	30.7 (9.1, NE)	NE (19.4, NE)	25.0 (7.9, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (25.0, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)			
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)	96.2 (75.7 - 99.4)
Month 6	82.3 (59.4 - 93.0)	93.4 (80.9 - 97.8)	80.1 (58.6 - 91.2)
Month 9	77.8 (54.5 - 90.1)	81.9 (67.0 - 90.5)	64.1 (42.3 - 79.5)
Month 12	64.0 (40.7 - 80.2)	81.9 (67.0 - 90.5)	59.8 (38.2 - 76.0)
Month 15	59.5 (36.5 - 76.5)	70.6 (53.7 - 82.3)	50.2 (28.9 - 68.2)
Month 18	59.5 (36.5 - 76.5)	70.6 (53.7 - 82.3)	50.2 (28.9 - 68.2)
Month 21	54.1 (31.2 - 72.2)	60.8 (41.1 - 75.7)	50.2 (28.9 - 68.2)
Month 24	54.1 (31.2 - 72.2)	60.8 (41.1 - 75.7)	50.2 (28.9 - 68.2)
Month 27	54.1 (31.2 - 72.2)	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)
Month 30	54.1 (31.2 - 72.2)	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.2.2.8 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	PI3K inhibitor use	
	Naïve N=77	Pre-treated N=21
N*	77	21
Number of patients, n (%)		
with events		
Death due to reason other than underlying cancer	2 (2.6)	1 (4.8)
Progression	31 (40.3)	4 (19.0)
censored		
Discontinued without event	0	1 (4.8)
Lost to follow-up	0	1 (4.8)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	2 (2.6)	1 (4.8)
Ongoing without event	41 (53.2)	13 (61.9)
Withdrew consent	1 (1.3)	0
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	8.0 (6.1, 14.5)	13.8 (3.8, NE)
Median	25.0 (14.5, NE)	NE (13.8, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	98.7 (91.1 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	86.5 (76.4 - 92.5)	89.5 (64.1 - 97.3)
Month 9	74.0 (62.3 - 82.6)	84.2 (58.7 - 94.6)
Month 12	68.4 (56.4 - 77.8)	84.2 (58.7 - 94.6)
Month 15	60.5 (48.0 - 70.9)	70.7 (42.6 - 86.8)
Month 18	60.5 (48.0 - 70.9)	70.7 (42.6 - 86.8)

	Tisagenlecleucel	
	PI3K inhibitor use	
	Naïve N=77	Pre-treated N=21
Month 21	53.9 (40.6 - 65.4)	70.7 (42.6 - 86.8)
Month 24	53.9 (40.6 - 65.4)	70.7 (42.6 - 86.8)
Month 27	46.2 (28.2 - 62.4)	NE (NE - NE)
Month 30	46.2 (28.2 - 62.4)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.2.2.9 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach vorheriger HSCT (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Prior HSCT therapy			
	Yes N=36	Relapsed ≤12 months N=15	Relapsed >12 months N=21	No N=62
N*	36	15	21	62
Number of patients, n (%)				
with events				
Death due to reason other than underlying cancer	3 (8.3)	3 (20.0)	0	0
Progression	11 (30.6)	4 (26.7)	7 (33.3)	24 (38.7)
censored				
Discontinued without event	1 (2.8)	0	1 (4.8)	0

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

	Tisagenlecleucel			
	Prior HSCT therapy			
	Yes N=36	Relapsed <=12 months N=15	Relapsed >12 months N=21	No N=62
Lost to follow-up	0	0	0	1 (1.6)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	1 (2.8)	0	1 (4.8)	2 (3.2)
Ongoing without event	19 (52.8)	8 (53.3)	11 (52.4)	35 (56.5)
Withdrew consent	1 (2.8)	0	1 (4.8)	0
Percentiles (months) (95% CI)				
25th	7.7 (3.9, 14.5)	13.8 (3.8, 14.5)	6.7 (2.3, NE)	10.2 (7.3, 18.8)
Median	30.7 (13.8, NE)	14.5 (7.7, NE)	NE (6.7, NE)	25.0 (18.8, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	30.7 (14.5, NE)	NE (NE, NE)	NE (25.0, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)				
Month 3	97.1 (81.4 - 99.6)	100.0 (100.0 - 100.0)	95.0 (69.5 - 99.3)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	85.3 (68.1 - 93.6)	86.7 (56.4 - 96.5)	84.1 (58.3 - 94.6)	88.2 (76.8 - 94.2)
Month 9	72.8 (54.2 - 84.9)	79.4 (48.8 - 92.9)	67.3 (41.1 - 83.8)	77.8 (64.9 - 86.5)
Month 12	69.7 (50.9 - 82.4)	79.4 (48.8 - 92.9)	61.7 (35.9 - 79.6)	72.6 (59.2 - 82.2)
Month 15	56.4 (36.0 - 72.5)	42.4 (11.4 - 71.2)	61.7 (35.9 - 79.6)	65.1 (51.2 - 75.9)
Month 18	56.4 (36.0 - 72.5)	42.4 (11.4 - 71.2)	61.7 (35.9 - 79.6)	65.1 (51.2 - 75.9)
Month 21	56.4 (36.0 - 72.5)	42.4 (11.4 - 71.2)	61.7 (35.9 - 79.6)	Month 21
Month 24	56.4 (36.0 - 72.5)	42.4 (11.4 - 71.2)	61.7 (35.9 - 79.6)	Month 24
Month 27	56.4 (36.0 - 72.5)	42.4 (11.4 - 71.2)	NE (NE - NE)	Month 27



	Tisagenlecleucel			
	Prior HSCT therapy			
	Yes N=36	Relapsed <=12 months N=15	Relapsed >12 months N=21	No N=62
Month 30	56.4 (36.0 - 72.5)	42.4 (11.4 - 71.2)	NE (NE - NE)	Month 30
Month 33	0.0 (NE - NE)	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)	Month 33

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.2.2.10 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen zum Ansprechen nach vorheriger antineoplastischer Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy	
	Refractory N=74	Relapsed N=18
N*	74	18
Number of patients, n (%) with events		
Death due to reason other than underlying cancer	1 (1.4)	1 (5.6)
Progression	29 (39.2)	5 (27.8)
censored		
Lost to follow-up	1 (1.4)	0
New anticancer therapy (incl. HSCT)	2 (2.7)	1 (5.6)
Ongoing without event	40 (54.1)	11 (61.1)

	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy</b>	
	<b>Refractory N=74</b>	<b>Relapsed N=18</b>
Withdrew consent	1 (1.4)	0
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	9.1 (7.4, 14.5)	6.7 (3.6, NE)
Median	25.0 (14.6, NE)	30.7 (5.7, NE)
75th	NE (25.0, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	98.6 (90.7 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	88.7 (78.6 - 94.2)	77.0 (49.7 - 90.7)
Month 9	75.6 (63.8 - 84.1)	71.1 (43.8 - 86.9)
Month 12	71.2 (59.0 - 80.4)	71.1 (43.8 - 86.9)
Month 15	61.4 (48.6 - 71.9)	71.1 (43.8 - 86.9)
Month 18	61.4 (48.6 - 71.9)	71.1 (43.8 - 86.9)
Month 21	53.4 (39.2 - 65.7)	71.1 (43.8 - 86.9)
Month 24	53.4 (39.2 - 65.7)	71.1 (43.8 - 86.9)
Month 27	NE (NE - NE)	71.1 (43.8 - 86.9)
Month 30	NE (NE - NE)	71.1 (43.8 - 86.9)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.

**4.1.2.2.2.11 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61	No N=36
N*	61	36
Number of patients, n (%)		
with events		
Death due to reason other than underlying cancer	1 (1.6)	2 (5.6)
Progression	25 (41.0)	10 (27.8)
censored		
Lost to follow-up	0	1 (2.8)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	3 (4.9)	0
Ongoing without event	31 (50.8)	23 (63.9)
Withdrew consent	1 (1.6)	0
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	7.7 (4.9, 13.2)	19.4 (5.7, NE)
Median	NE (13.2, NE)	25.0 (19.6, NE)
75th	NE (NE, NE)	30.7 (25.0, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	97.2 (81.9 - 99.6)
Month 6	86.0 (73.9 - 92.7)	88.9 (73.1 - 95.7)
Month 9	69.6 (55.7 - 79.9)	86.0 (69.6 - 93.9)
Month 12	64.1 (50.0 - 75.2)	83.1 (66.1 - 92.0)
Month 15	53.9 (39.6 - 66.2)	76.6 (58.4 - 87.6)
Month 18	53.9 (39.6 - 66.2)	76.6 (58.4 - 87.6)

	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61	No N=36
Month 24	51.6 (37.4 - 64.2)	66.0 (44.4 - 80.9)
Month 27	NE (NE - NE)	49.5 (17.8 - 75.1)
Month 30	NE (NE - NE)	49.5 (17.8 - 75.1)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.2.2.12 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen zu *Bulky Disease* zu Baseline (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)	
	Yes N=63	No N=35
N*	63	35
Number of patients, n (%)		
with events		
Death due to reason other than underlying cancer	3 (4.8)	0
Progression	25 (39.7)	10 (28.6)
censored		

	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is &gt;7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter &gt;3cm)</b>	
	<b>Yes N=63</b>	<b>No N=35</b>
Discontinued without event	0	1 (2.9)
Lost to follow-up	1 (1.6)	0
New anticancer therapy (incl. HSCT)	3 (4.8)	0
Ongoing without event	31 (49.2)	23 (65.7)
Withdrew consent	0	1 (2.9)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	8.0 (5.7, 13.8)	11.4 (4.0, NE)
Median	19.6 (13.8, NE)	NE (25.0, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	98.4 (89.1 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	85.2 (73.4 - 92.0)	90.6 (73.7 - 96.9)
Month 9	74.9 (61.8 - 84.0)	78.1 (59.5 - 88.9)
Month 12	69.6 (56.1 - 79.7)	75.0 (56.2 - 86.6)
Month 15	57.4 (43.2 - 69.2)	71.9 (52.9 - 84.3)
Month 18	57.4 (43.2 - 69.2)	71.9 (52.9 - 84.3)
Month 21	48.2 (33.0 - 61.9)	71.9 (52.9 - 84.3)
Month 24	48.2 (33.0 - 61.9)	71.9 (52.9 - 84.3)
Month 27	48.2 (33.0 - 61.9)	NE (NE - NE)
Month 30	48.2 (33.0 - 61.9)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

		Tisagenlecleucel	
		Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)	
		Yes N=63	No N=35
Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.			
% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point.			
% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.			
CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,			
N*: Number of patients included in the analysis.			
PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.			

#### 4.1.2.2.2.13 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Bridging Therapy (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

		Tisagenlecleucel	
		Bridging therapy	
		Yes N=46	No N=52
N*		46	52
Number of patients, n (%)			
with events			
Death due to reason other than underlying cancer		1 (2.2)	2 (3.8)
Progression		20 (43.5)	15 (28.8)
censored			
Discontinued without event		0	1 (1.9)
Lost to follow-up		1 (2.2)	0
New anticancer therapy (incl. HSCT)		1 (2.2)	2 (3.8)
Ongoing without event		23 (50.0)	31 (59.6)
Withdrew consent		0	1 (1.9)

	Tisagenlecleucel	
	Bridging therapy	
	Yes N=46	No N=52
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	7.8 (4.5, 14.5)	10.2 (6.1, NE)
Median	19.4 (13.2, NE)	30.7 (25.0, NE)
75th	NE (19.6, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	98.0 (86.6 - 99.7)
Month 6	84.2 (69.7 - 92.2)	89.7 (77.1 - 95.6)
Month 9	74.9 (59.2 - 85.2)	77.0 (62.3 - 86.6)
Month 12	67.8 (51.7 - 79.5)	74.9 (60.0 - 84.9)
Month 15	55.0 (37.7 - 69.3)	68.3 (52.9 - 79.5)
Month 18	55.0 (37.7 - 69.3)	68.3 (52.9 - 79.5)
Month 21	39.5 (21.0 - 57.5)	68.3 (52.9 - 79.5)
Month 24	39.5 (21.0 - 57.5)	68.3 (52.9 - 79.5)
Month 27	NE (NE - NE)	60.7 (40.0 - 76.1)
Month 30	NE (NE - NE)	60.7 (40.0 - 76.1)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.2.2.14 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry	
	<=ULN N=57	>ULN N=41
N*	57	41
Number of patients, n (%)		
with events		
Death due to reason other than underlying cancer	2 (3.5)	1 (2.4)
Progression	20 (35.1)	15 (36.6)
censored		
Discontinued without event	1 (1.8)	0
Lost to follow-up	0	1 (2.4)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	0	3 (7.3)
Ongoing without event	33 (57.9)	21 (51.2)
Withdrew consent	1 (1.8)	0
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	9.1 (5.7, 14.6)	9.1 (4.9, 18.8)
Median	30.7 (14.6, NE)	19.6 (13.4, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	98.2 (88.0 - 99.7)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	85.5 (73.1 - 92.5)	89.4 (74.1 - 95.9)
Month 9	76.4 (62.8 - 85.5)	75.1 (57.5 - 86.2)
Month 12	70.9 (57.0 - 81.1)	72.2 (54.4 - 84.0)
Month 15	62.6 (48.1 - 74.1)	62.4 (43.9 - 76.3)
Month 18	62.6 (48.1 - 74.1)	62.4 (43.9 - 76.3)



	Tisagenlecleucel	
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry	
	<=ULN N=57	>ULN N=41
Month 21	62.6 (48.1 - 74.1)	48.5 (29.0 - 65.5)
Month 24	62.6 (48.1 - 74.1)	48.5 (29.0 - 65.5)
Month 27	53.7 (32.5 - 70.9)	NE (NE - NE)
Month 30	53.7 (32.5 - 70.9)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.2.2.15 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)	
	Naïve N=82	Pre-treated N=16
N*	82	16
Number of patients, n (%)		
with events		
Death due to reason other than underlying cancer	3 (3.7)	0
Progression	30 (36.6)	5 (31.3)
censored		
Discontinued without event	1 (1.2)	0

	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)</b>	
	<b>Naïve N=82</b>	<b>Pre-treated N=16</b>
Lost to follow-up	1 (1.2)	0
New anticancer therapy (incl. HSCT)	3 (3.7)	0
Ongoing without event	43 (52.4)	11 (68.8)
Withdrew consent	1 (1.2)	0
<b>Percentiles (months) (95% CI)</b>		
25th	9.1 (7.3, 14.5)	10.6 (3.7, NE)
Median	25.0 (14.6, NE)	NE (7.9, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
<b>% Event-free probability estimates (95% CI)</b>		
Month 3	98.8 (91.5 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	87.0 (77.2 - 92.8)	87.5 (58.6 - 96.7)
Month 9	76.2 (64.9 - 84.3)	75.0 (46.3 - 89.8)
Month 12	70.7 (59.0 - 79.7)	75.0 (46.3 - 89.8)
Month 15	61.2 (48.8 - 71.5)	68.2 (39.5 - 85.4)
Month 18	61.2 (48.8 - 71.5)	68.2 (39.5 - 85.4)
Month 21	55.1 (42.1 - 66.3)	68.2 (39.5 - 85.4)
Month 24	55.1 (42.1 - 66.3)	68.2 (39.5 - 85.4)
Month 27	49.0 (32.7 - 63.4)	NE (NE - NE)
Month 30	49.0 (32.7 - 63.4)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

		<b>Tisagenlecleucel</b>	
		<b>R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)</b>	
		<b>Naïve N=82</b>	<b>Pre-treated N=16</b>
Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.			
% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point.			
% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.			
CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,			
N*: Number of patients included in the analysis.			
PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.			

#### 4.1.2.2.2.16 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach US-Zentren; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

		<b>Tisagenlecleucel</b>	
		<b>US sites</b>	
		<b>Yes N=28</b>	<b>No N=70</b>
N*		28	70
Number of patients, n (%)			
with events			
Death due to reason other than underlying cancer		0	3 (4.3)
Progression		11 (39.3)	24 (34.3)
censored			
Discontinued without event		1 (3.6)	0
Lost to follow-up		1 (3.6)	0
New anticancer therapy (incl. HSCT)		1 (3.6)	2 (2.9)
Ongoing without event		13 (46.4)	41 (58.6)
Withdrew consent		1 (3.6)	0
Percentiles (months) (95% CI)			
25th		10.2 (3.7, 18.8)	9.1 (7.3, 14.5)

	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=28	No N=70
Median	25.0 (10.2, NE)	30.7 (14.5, NE)
75th	NE (25.0, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	98.6 (90.3 - 99.8)
Month 6	80.0 (58.4 - 91.1)	89.8 (79.7 - 95.0)
Month 9	76.0 (54.2 - 88.4)	75.9 (63.7 - 84.5)
Month 12	71.8 (49.7 - 85.4)	71.3 (58.7 - 80.6)
Month 15	62.2 (39.6 - 78.4)	62.5 (49.3 - 73.2)
Month 18	62.2 (39.6 - 78.4)	62.5 (49.3 - 73.2)
Month 21	57.4 (35.0 - 74.6)	57.0 (42.8 - 68.9)
Month 24	57.4 (35.0 - 74.6)	57.0 (42.8 - 68.9)
Month 27	NE (NE - NE)	57.0 (42.8 - 68.9)
Month 30	NE (NE - NE)	57.0 (42.8 - 68.9)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.2.2.17 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline	
	Low tumor burden N=72	High tumor burden N=20
N*	72	20
Number of patients, n (%)		
with events		
Death due to reason other than underlying cancer	3 (4.2)	0
Progression	23 (31.9)	11 (55.0)
censored		
Lost to follow-up	1 (1.4)	0
New anticancer therapy (incl. HSCT)	0	3 (15.0)
Ongoing without event	44 (61.1)	6 (30.0)
Withdrew consent	1 (1.4)	0
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	10.2 (6.7, 18.8)	7.4 (4.5, 10.3)
Median	30.7 (25.0, NE)	13.2 (7.4, 19.6)
75th	30.7 (NE, NE)	19.6 (10.3, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	98.6 (90.5 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	87.3 (77.1 - 93.2)	81.3 (52.5 - 93.5)
Month 9	77.5 (65.9 - 85.5)	66.5 (36.9 - 84.6)
Month 12	74.6 (62.8 - 83.2)	51.7 (24.2 - 73.6)
Month 15	66.4 (53.7 - 76.3)	36.9 (13.7 - 60.7)
Month 18	66.4 (53.7 - 76.3)	36.9 (13.7 - 60.7)
Month 21	64.4 (51.5 - 74.7)	22.2 (5.4 - 45.9)

	Tisagenlecleucel	
	Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline	
	Low tumor burden N=72	High tumor burden N=20
Month 24	64.4 (51.5 - 74.7)	22.2 (5.4 - 45.9)
Month 27	56.4 (36.8 - 71.9)	NE (NE - NE)
Month 30	56.4 (36.8 - 71.9)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.2.2.18 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes N=67	No N=31
N*	67	31
Number of patients, n (%)		
with events		
Death due to reason other than underlying cancer	2 (3.0)	1 (3.2)
Progression	22 (32.8)	13 (41.9)
censored		
Discontinued without event	1 (1.5)	0

	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)</b>	
	<b>Yes N=67</b>	<b>No N=31</b>
Lost to follow-up	0	1 (3.2)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	2 (3.0)	1 (3.2)
Ongoing without event	39 (58.2)	15 (48.4)
Withdrew consent	1 (1.5)	0
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	10.3 (6.1, 18.8)	7.9 (5.6, 14.6)
Median	NE (18.8, NE)	25.0 (10.2, NE)
75th	NE (NE, NE)	30.7 (25.0, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	98.5 (89.6 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	87.2 (76.1 - 93.4)	86.9 (68.7 - 94.9)
Month 9	77.3 (64.6 - 85.9)	73.5 (53.9 - 85.8)
Month 12	73.9 (60.9 - 83.1)	66.7 (46.8 - 80.5)
Month 15	64.6 (50.9 - 75.4)	58.3 (37.9 - 74.1)
Month 18	64.6 (50.9 - 75.4)	58.3 (37.9 - 74.1)
Month 21	55.9 (40.7 - 68.7)	58.3 (37.9 - 74.1)
Month 24	55.9 (40.7 - 68.7)	58.3 (37.9 - 74.1)
Month 27	NE (NE - NE)	46.6 (21.2 - 68.7)
Month 30	NE (NE - NE)	46.6 (21.2 - 68.7)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

<b>Tisagenlecleucel</b>	
<b>Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)</b>	
<b>Yes N=67</b>	<b>No N=31</b>
<p>Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.</p> <p>% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point.</p> <p>% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.</p> <p>CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,</p> <p>N*: Number of patients included in the analysis.</p> <p>PFS: Progression Free Survival. Time is calculated from enrollment.</p>	

#### **4.1.2.2.2.19 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Abstammung (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

There were no observations which met the report criteria

#### **4.1.2.2.2.20 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Ansprechen nach Ethnie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

There were no observations which met the report criteria



**4.1.2.3 Zeit bis zur Folgebehandlung****4.1.2.3.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA von ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.2.3.1.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach Alter (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

	Tisagenlecleucel	
	Age	
	< 65 years N=74	>= 65 years N=24
N*	74	24
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	1 (1.4)	2 (8.3)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	15 (20.3)	3 (12.5)
censored		
Ongoing without event	58 (78.4)	19 (79.2)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	NE (9.2, NE)	30.7 (6.7, NE)
Median	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
75th	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	98.6 (90.7 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	93.1 (84.1 - 97.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	85.9 (75.4 - 92.2)	95.7 (72.9 - 99.4)
Month 12	81.4 (70.1 - 88.8)	95.7 (72.9 - 99.4)
Month 15	78.4 (66.7 - 86.4)	86.5 (63.8 - 95.5)
Month 18	78.4 (66.7 - 86.4)	86.5 (63.8 - 95.5)
Month 21	76.4 (64.3 - 84.9)	78.7 (50.9 - 91.8)
Month 24	76.4 (64.3 - 84.9)	78.7 (50.9 - 91.8)

	Tisagenlecleucel	
	Age	
	< 65 years N=74	>= 65 years N=24
Month 27	76.4 (64.3 - 84.9)	78.7 (50.9 - 91.8)
Month 30	NE (NE - NE)	78.7 (50.9 - 91.8)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.3.1.2 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach Geschlecht (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33	Male N=65
N*	33	65
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	2 (6.1)	1 (1.5)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	4 (12.1)	14 (21.5)
censored		
Ongoing without event	27 (81.8)	50 (76.9)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	30.7 (10.0, NE)	20.1 (7.5, NE)
Median	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)

	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33	Male N=65
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	98.4 (89.4 - 99.8)
Month 6	100.0 (100.0 - 100.0)	92.1 (82.0 - 96.6)
Month 9	96.9 (79.8 - 99.6)	83.9 (72.1 - 91.0)
Month 12	90.6 (73.7 - 96.9)	82.1 (70.0 - 89.7)
Month 15	87.4 (69.8 - 95.1)	76.9 (64.1 - 85.6)
Month 18	87.4 (69.8 - 95.1)	76.9 (64.1 - 85.6)
Month 21	83.2 (64.0 - 92.7)	73.7 (59.5 - 83.5)
Month 24	83.2 (64.0 - 92.7)	73.7 (59.5 - 83.5)
Month 27	83.2 (64.0 - 92.7)	73.7 (59.5 - 83.5)
Month 30	83.2 (64.0 - 92.7)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.3.1.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=56	>=1 N=42
N*	56	42
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	3 (5.4)	0
New anticancer therapy (incl. HSCT)	9 (16.1)	9 (21.4)
censored		
Ongoing without event	44 (78.6)	33 (78.6)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	30.7 (10.0, NE)	NE (7.1, NE)
Median	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	97.6 (84.3 - 99.7)
Month 6	94.3 (83.5 - 98.1)	95.2 (82.1 - 98.8)
Month 9	92.5 (81.1 - 97.1)	83.0 (67.6 - 91.5)
Month 12	86.4 (73.6 - 93.3)	83.0 (67.6 - 91.5)
Month 15	80.4 (66.6 - 88.9)	80.4 (64.6 - 89.7)
Month 18	80.4 (66.6 - 88.9)	80.4 (64.6 - 89.7)
Month 21	77.8 (63.3 - 87.1)	75.7 (57.3 - 87.0)
Month 24	77.8 (63.3 - 87.1)	75.7 (57.3 - 87.0)
Month 27	77.8 (63.3 - 87.1)	NE (NE - NE)
Month 30	77.8 (63.3 - 87.1)	NE (NE - NE)

	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=56	>=1 N=42
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.3.1.4 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach Region (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45	Non-Europe N=53
N*	45	53
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	1 (2.2)	2 (3.8)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	7 (15.6)	11 (20.8)
censored		
Ongoing without event	37 (82.2)	40 (75.5)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	NE (8.0, NE)	20.1 (9.2, NE)
Median	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
75th	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)

	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45	Non-Europe N=53
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	98.1 (87.1 - 99.7)
Month 6	97.7 (84.9 - 99.7)	92.2 (80.4 - 97.0)
Month 9	88.5 (74.4 - 95.0)	88.1 (75.5 - 94.5)
Month 12	85.9 (71.3 - 93.4)	84.1 (70.8 - 91.7)
Month 15	80.7 (65.0 - 89.9)	80.1 (66.2 - 88.8)
Month 18	80.7 (65.0 - 89.9)	80.1 (66.2 - 88.8)
Month 21	80.7 (65.0 - 89.9)	74.1 (58.3 - 84.6)
Month 24	80.7 (65.0 - 89.9)	74.1 (58.3 - 84.6)
Month 27	NE (NE - NE)	74.1 (58.3 - 84.6)
Month 30	NE (NE - NE)	74.1 (58.3 - 84.6)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.3.1.5 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39	High N=59
N*	39	59
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	0	3 (5.1)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	7 (17.9)	11 (18.6)
censored		
Ongoing without event	32 (82.1)	45 (76.3)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	NE (10.0, NE)	20.1 (8.0, NE)
Median	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
75th	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	98.3 (88.4 - 99.8)
Month 6	97.4 (83.2 - 99.6)	92.9 (82.1 - 97.3)
Month 9	92.3 (78.0 - 97.5)	85.6 (73.2 - 92.5)
Month 12	89.6 (74.6 - 96.0)	81.8 (68.7 - 89.7)
Month 15	84.2 (68.1 - 92.6)	77.9 (64.3 - 86.8)
Month 18	84.2 (68.1 - 92.6)	77.9 (64.3 - 86.8)
Month 21	80.7 (63.4 - 90.4)	73.5 (57.5 - 84.3)
Month 24	80.7 (63.4 - 90.4)	73.5 (57.5 - 84.3)
Month 27	NE (NE - NE)	73.5 (57.5 - 84.3)
Month 30	NE (NE - NE)	73.5 (57.5 - 84.3)

	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39	High N=59
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.3.1.6 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach histologischem Grad zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Histological grade	
	Grade 1-2 (low grade) N=88	Grade 3A N=10
N*	88	10
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	3 (3.4)	0
New anticancer therapy (incl. HSCT)	15 (17.0)	3 (30.0)
censored		
Ongoing without event	70 (79.5)	7 (70.0)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	30.7 (12.5, NE)	14.0 (5.7, NE)
Median	30.7 (NE, NE)	NE (5.7, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)



	Tisagenlecleucel	
	Histological grade	
	Grade 1-2 (low grade) N=88	Grade 3A N=10
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	98.9 (92.1 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	95.4 (88.1 - 98.2)	88.9 (43.3 - 98.4)
Month 9	88.2 (79.3 - 93.5)	88.9 (43.3 - 98.4)
Month 12	85.8 (76.3 - 91.7)	77.8 (36.5 - 93.9)
Month 15	82.0 (71.9 - 88.7)	66.7 (28.2 - 87.8)
Month 18	82.0 (71.9 - 88.7)	66.7 (28.2 - 87.8)
Month 21	77.9 (66.3 - 85.9)	66.7 (28.2 - 87.8)
Month 24	77.9 (66.3 - 85.9)	66.7 (28.2 - 87.8)
Month 27	77.9 (66.3 - 85.9)	NE (NE - NE)
Month 30	77.9 (66.3 - 85.9)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.3.1.7 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24	3-4 lines N=46	> 4 lines N=28
N*	24	46	28
Number of patients, n (%)			
with events			
Death	1 (4.2)	2 (4.3)	0
New anticancer therapy (incl. HSCT)	8 (33.3)	2 (4.3)	8 (28.6)
censored			
Ongoing without event	15 (62.5)	42 (91.3)	20 (71.4)
Percentiles (months) (95% CI)			
25th	12.8 (5.1, NE)	NE (NE, NE)	10.0 (6.1, NE)
Median	30.7 (18.1, NE)	NE (NE, NE)	NE (14.0, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)			
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)	96.3 (76.5 - 99.5)
Month 6	83.3 (61.5 - 93.4)	100.0 (100.0 - 100.0)	96.3 (76.5 - 99.5)
Month 9	75.0 (52.6 - 87.9)	97.7 (84.9 - 99.7)	84.6 (63.9 - 93.9)
Month 12	75.0 (52.6 - 87.9)	97.7 (84.9 - 99.7)	72.5 (50.7 - 85.8)
Month 15	75.0 (52.6 - 87.9)	90.4 (76.4 - 96.3)	68.5 (46.7 - 82.8)
Month 18	75.0 (52.6 - 87.9)	90.4 (76.4 - 96.3)	68.5 (46.7 - 82.8)
Month 21	62.9 (38.4 - 79.9)	90.4 (76.4 - 96.3)	68.5 (46.7 - 82.8)
Month 24	62.9 (38.4 - 79.9)	90.4 (76.4 - 96.3)	68.5 (46.7 - 82.8)
Month 27	62.9 (38.4 - 79.9)	90.4 (76.4 - 96.3)	NE (NE - NE)

	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24	3-4 lines N=46	> 4 lines N=28
Month 30	62.9 (38.4 - 79.9)	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.3.1.8 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	PI3K inhibitor use	
	Naïve N=77	Pre-treated N=21
N*	77	21
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	2 (2.6)	1 (4.8)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	16 (20.8)	2 (9.5)
censored		
Ongoing without event	59 (76.6)	18 (85.7)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	30.7 (9.8, NE)	NE (2.0, NE)
Median	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)

	Tisagenlecleucel	
	PI3K inhibitor use	
	Naïve N=77	Pre-treated N=21
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	95.0 (69.5 - 99.3)
Month 6	94.7 (86.5 - 98.0)	95.0 (69.5 - 99.3)
Month 9	88.0 (78.3 - 93.6)	89.4 (63.8 - 97.3)
Month 12	83.9 (73.3 - 90.5)	89.4 (63.8 - 97.3)
Month 15	79.7 (68.5 - 87.2)	83.5 (56.8 - 94.4)
Month 18	79.7 (68.5 - 87.2)	83.5 (56.8 - 94.4)
Month 21	75.1 (62.5 - 84.0)	83.5 (56.8 - 94.4)
Month 24	75.1 (62.5 - 84.0)	83.5 (56.8 - 94.4)
Month 27	75.1 (62.5 - 84.0)	NE (NE - NE)
Month 30	75.1 (62.5 - 84.0)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.3.1.9 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach vorheriger HSCT (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Prior HSCT therapy			
	Yes N=36	Relapsed <=12 months N=15	Relapsed >12 months N=21	No N=62
N*	36	15	21	62
Number of patients, n (%)				
with events				
Death	3 (8.3)	3 (20.0)	0	0
New anticancer therapy (incl. HSCT)	6 (16.7)	1 (6.7)	5 (23.8)	12 (19.4)
censored				
Ongoing without event	27 (75.0)	11 (73.3)	16 (76.2)	50 (80.6)
Percentiles (months) (95% CI)				
25th	30.7 (6.7, NE)	30.7 (5.1, NE)	12.5 (5.6, NE)	NE (10.0, NE)
Median	30.7 (NE, NE)	30.7 (14.5, NE)	NE (12.5, NE)	NE (NE, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)				
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)	100.0 (100.0 - 100.0)	98.4 (89.1 - 99.8)
Month 6	93.9 (77.9 - 98.4)	92.9 (59.1 - 99.0)	94.7 (68.1 - 99.2)	95.1 (85.7 - 98.4)
Month 9	84.7 (67.1 - 93.4)	92.9 (59.1 - 99.0)	78.6 (52.5 - 91.4)	90.2 (79.5 - 95.5)
Month 12	84.7 (67.1 - 93.4)	92.9 (59.1 - 99.0)	78.6 (52.5 - 91.4)	85.0 (73.1 - 91.9)
Month 15	75.3 (56.6 - 86.8)	78.6 (47.2 - 92.5)	73.0 (46.7 - 87.8)	83.2 (71.1 - 90.6)
Month 18	75.3 (56.6 - 86.8)	78.6 (47.2 - 92.5)	73.0 (46.7 - 87.8)	83.2 (71.1 - 90.6)

	Tisagenlecleucel			
	Prior HSCT therapy			
	Yes N=36	Relapsed <=12 months N=15	Relapsed >12 months N=21	No N=62
Month 21	75.3 (56.6 - 86.8)	78.6 (47.2 - 92.5)	73.0 (46.7 - 87.8)	78.2 (64.2 - 87.2)
Month 24	75.3 (56.6 - 86.8)	78.6 (47.2 - 92.5)	73.0 (46.7 - 87.8)	78.2 (64.2 - 87.2)
Month 27	75.3 (56.6 - 86.8)	78.6 (47.2 - 92.5)	NE (NE - NE)	78.2 (64.2 - 87.2)
Month 30	75.3 (56.6 - 86.8)	78.6 (47.2 - 92.5)	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.3.1.10 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy	
	Refractory N=74	Relapsed N=18
N*	74	18
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	1 (1.4)	1 (5.6)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	12 (16.2)	6 (33.3)

	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy</b>	
	<b>Refractory N=74</b>	<b>Relapsed N=18</b>
censored		
Ongoing without event	61 (82.4)	11 (61.1)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	NE (13.8, NE)	9.8 (5.1, NE)
Median	NE (NE, NE)	30.7 (9.8, NE)
75th	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	98.6 (90.8 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	95.8 (87.7 - 98.6)	88.9 (62.4 - 97.1)
Month 9	90.2 (80.6 - 95.2)	77.8 (51.1 - 91.0)
Month 12	87.2 (76.8 - 93.1)	72.2 (45.6 - 87.4)
Month 15	84.1 (73.2 - 90.9)	66.7 (40.4 - 83.4)
Month 18	84.1 (73.2 - 90.9)	66.7 (40.4 - 83.4)
Month 21	79.0 (65.7 - 87.6)	66.7 (40.4 - 83.4)
Month 24	79.0 (65.7 - 87.6)	66.7 (40.4 - 83.4)
Month 27	79.0 (65.7 - 87.6)	66.7 (40.4 - 83.4)
Month 30	NE (NE - NE)	66.7 (40.4 - 83.4)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)
<p>Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.</p> <p>% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point.</p> <p>% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.</p> <p>CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.</p> <p>Time is calculated from enrollment.</p>		

**4.1.2.3.1.11 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61	No N=36
N*	61	36
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	1 (1.6)	2 (5.6)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	14 (23.0)	4 (11.1)
censored		
Ongoing without event	46 (75.4)	30 (83.3)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	14.5 (7.5, NE)	30.7 (13.8, NE)
Median	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
75th	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	98.4 (88.9 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	91.5 (80.9 - 96.4)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	86.4 (74.6 - 92.9)	91.7 (76.3 - 97.2)
Month 12	80.7 (67.9 - 88.9)	91.7 (76.3 - 97.2)
Month 15	75.0 (61.3 - 84.4)	88.9 (73.1 - 95.7)
Month 18	75.0 (61.3 - 84.4)	88.9 (73.1 - 95.7)
Month 21	71.7 (56.9 - 82.2)	85.2 (67.7 - 93.6)
Month 24	71.7 (56.9 - 82.2)	85.2 (67.7 - 93.6)
Month 27	NE (NE - NE)	85.2 (67.7 - 93.6)



	Tisagenlecleucel	
	Yes N=61	No N=36
Month 30	NE (NE - NE)	85.2 (67.7 - 93.6)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.3.1.12 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung zu *Bulky Disease* zu Baseline (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Yes N=63	No N=35
N*	63	35
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	3 (4.8)	0
New anticancer therapy (incl. HSCT)	14 (22.2)	4 (11.4)
censored		
Ongoing without event	46 (73.0)	31 (88.6)
Percentiles (months) (95% CI)		

	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is &gt;7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter &gt;3cm)</b>	
	<b>Yes N=63</b>	<b>No N=35</b>
25th	20.1 (7.5, NE)	NE (14.0, NE)
Median	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	98.4 (89.3 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	93.6 (83.8 - 97.5)	97.0 (80.4 - 99.6)
Month 9	83.9 (72.1 - 91.0)	97.0 (80.4 - 99.6)
Month 12	80.6 (68.4 - 88.5)	93.5 (76.4 - 98.3)
Month 15	75.6 (62.8 - 84.5)	90.0 (72.1 - 96.7)
Month 18	75.6 (62.8 - 84.5)	90.0 (72.1 - 96.7)
Month 21	72.1 (57.8 - 82.3)	85.5 (65.5 - 94.4)
Month 24	72.1 (57.8 - 82.3)	85.5 (65.5 - 94.4)
Month 27	72.1 (57.8 - 82.3)	NE (NE - NE)
Month 30	72.1 (57.8 - 82.3)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)
<p>Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis. Time is calculated from enrollment.</p>		

#### 4.1.2.3.1.13 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach *Bridging Therapy* (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Bridging therapy	
	Yes N=46	No N=52
N*	46	52
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	1 (2.2)	2 (3.8)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	7 (15.2)	11 (21.2)
censored		
Ongoing without event	38 (82.6)	39 (75.0)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	NE (8.0, NE)	30.7 (9.8, NE)
Median	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
75th	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	98.0 (86.9 - 99.7)
Month 6	93.3 (80.6 - 97.8)	96.0 (85.1 - 99.0)
Month 9	86.4 (72.2 - 93.6)	90.0 (77.7 - 95.7)
Month 12	86.4 (72.2 - 93.6)	83.8 (70.1 - 91.5)
Month 15	83.9 (69.2 - 92.0)	77.5 (63.0 - 86.9)
Month 18	83.9 (69.2 - 92.0)	77.5 (63.0 - 86.9)
Month 21	76.9 (55.2 - 89.1)	75.1 (60.3 - 85.1)
Month 24	76.9 (55.2 - 89.1)	75.1 (60.3 - 85.1)
Month 27	76.9 (55.2 - 89.1)	75.1 (60.3 - 85.1)
Month 30	NE (NE - NE)	75.1 (60.3 - 85.1)

	Tisagenlecleucel	
	Bridging therapy	
	Yes N=46	No N=52
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.3.1.14 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry	
	<=ULN N=57	>ULN N=41
N*	57	41
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	2 (3.5)	1 (2.4)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	10 (17.5)	8 (19.5)
censored		
Ongoing without event	45 (78.9)	32 (78.0)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	30.7 (10.0, NE)	20.1 (7.1, NE)
Median	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)

	Tisagenlecleucel	
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry	
	<=ULN N=57	>ULN N=41
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	97.6 (83.9 - 99.7)
Month 6	96.4 (86.2 - 99.1)	92.6 (78.7 - 97.5)
Month 9	88.9 (77.0 - 94.9)	87.6 (72.6 - 94.6)
Month 12	87.0 (74.7 - 93.6)	82.1 (66.0 - 91.0)
Month 15	81.3 (68.1 - 89.5)	79.3 (62.7 - 89.1)
Month 18	81.3 (68.1 - 89.5)	79.3 (62.7 - 89.1)
Month 21	79.1 (65.3 - 87.9)	73.2 (52.5 - 85.9)
Month 24	79.1 (65.3 - 87.9)	73.2 (52.5 - 85.9)
Month 27	79.1 (65.3 - 87.9)	73.2 (52.5 - 85.9)
Month 30	79.1 (65.3 - 87.9)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.3.1.15 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)	
	Naïve N=82	Pre-treated N=16
N*	82	16
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	3 (3.7)	0
New anticancer therapy (incl. HSCT)	15 (18.3)	3 (18.8)
censored		
Ongoing without event	64 (78.0)	13 (81.3)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	30.7 (9.8, NE)	NE (9.2, NE)
Median	30.7 (NE, NE)	NE (12.5, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	98.8 (91.6 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	93.7 (85.5 - 97.3)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 9	86.0 (76.2 - 92.0)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 12	84.7 (74.6 - 91.0)	86.7 (56.4 - 96.5)
Month 15	80.6 (69.9 - 87.8)	80.0 (50.0 - 93.1)
Month 18	80.6 (69.9 - 87.8)	80.0 (50.0 - 93.1)
Month 21	76.1 (63.7 - 84.7)	80.0 (50.0 - 93.1)
Month 24	76.1 (63.7 - 84.7)	80.0 (50.0 - 93.1)
Month 27	76.1 (63.7 - 84.7)	NE (NE - NE)

	Tisagenlecleucel	
	R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)	
	Naïve N=82	Pre-treated N=16
Month 30	76.1 (63.7 - 84.7)	NE (NE - NE)
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.3.1.16 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach US-Zentren; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=28	No N=70
N*	28	70
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	0	3 (4.3)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	7 (25.0)	11 (15.7)
censored		
Ongoing without event	21 (75.0)	56 (80.0)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	20.1 (5.7, NE)	30.7 (12.5, NE)
Median	NE (20.1, NE)	30.7 (NE, NE)

	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=28	No N=70
75th	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	96.3 (76.5 - 99.5)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	92.3 (72.5 - 98.0)	95.7 (87.1 - 98.6)
Month 9	88.3 (67.9 - 96.1)	88.3 (78.0 - 94.0)
Month 12	80.2 (58.8 - 91.3)	86.8 (76.1 - 92.9)
Month 15	76.2 (54.5 - 88.6)	82.0 (70.5 - 89.4)
Month 18	76.2 (54.5 - 88.6)	82.0 (70.5 - 89.4)
Month 21	70.4 (47.0 - 84.9)	79.9 (67.8 - 87.9)
Month 24	70.4 (47.0 - 84.9)	79.9 (67.8 - 87.9)
Month 27	NE (NE - NE)	79.9 (67.8 - 87.9)
Month 30	NE (NE - NE)	79.9 (67.8 - 87.9)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. Time is calculated from enrollment.



#### 4.1.2.3.1.17 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline	
	Low tumor burden N=72	High tumor burden N=20
N*	72	20
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	3 (4.2)	0
New anticancer therapy (incl. HSCT)	11 (15.3)	7 (35.0)
censored		
Ongoing without event	58 (80.6)	13 (65.0)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	30.7 (14.0, NE)	7.3 (2.0, NE)
Median	30.7 (NE, NE)	NE (7.1, NE)
75th	30.7 (NE, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	100.0 (100.0 - 100.0)	95.0 (69.5 - 99.3)
Month 6	97.1 (89.1 - 99.3)	85.0 (60.4 - 94.9)
Month 9	92.7 (83.4 - 96.9)	70.0 (45.1 - 85.3)
Month 12	89.6 (79.5 - 94.9)	65.0 (40.3 - 81.5)
Month 15	83.5 (72.1 - 90.5)	65.0 (40.3 - 81.5)
Month 18	83.5 (72.1 - 90.5)	65.0 (40.3 - 81.5)
Month 21	78.6 (65.4 - 87.2)	65.0 (40.3 - 81.5)
Month 24	78.6 (65.4 - 87.2)	65.0 (40.3 - 81.5)
Month 27	78.6 (65.4 - 87.2)	65.0 (40.3 - 81.5)
Month 30	78.6 (65.4 - 87.2)	NE (NE - NE)

	Tisagenlecleucel	
	Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline	
	Low tumor burden N=72	High tumor burden N=20
Month 33	0.0 (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N\*: Number of patients included in the analysis. Time is calculated from enrollment.

#### 4.1.2.3.1.18 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes N=67	No N=31
N*	67	31
Number of patients, n (%)		
with events		
Death	2 (3.0)	1 (3.2)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	9 (13.4)	9 (29.0)
censored		
Ongoing without event	56 (83.6)	21 (67.7)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	NE (13.8, NE)	14.0 (6.1, NE)
Median	NE (NE, NE)	30.7 (18.1, NE)

	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)</b>	
	<b>Yes N=67</b>	<b>No N=31</b>
75th	NE (NE, NE)	30.7 (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	98.5 (89.7 - 99.8)	100.0 (100.0 - 100.0)
Month 6	95.3 (86.2 - 98.5)	93.5 (76.6 - 98.3)
Month 9	90.6 (80.2 - 95.6)	83.7 (65.3 - 92.9)
Month 12	87.2 (76.0 - 93.4)	80.4 (61.5 - 90.7)
Month 15	83.8 (71.9 - 90.9)	73.7 (54.2 - 85.9)
Month 18	83.8 (71.9 - 90.9)	73.7 (54.2 - 85.9)
Month 21	80.4 (66.6 - 89.0)	69.1 (48.6 - 82.7)
Month 24	80.4 (66.6 - 89.0)	69.1 (48.6 - 82.7)
Month 27	80.4 (66.6 - 89.0)	69.1 (48.6 - 82.7)
Month 30	NE (NE - NE)	69.1 (48.6 - 82.7)
Month 33	NE (NE - NE)	0.0 (NE - NE)
<p>Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis. Time is calculated from enrollment.</p>		

#### 4.1.2.3.1.19 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach Abstammung (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.2.3.1.20 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung nach Ethnie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

---



---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.2.4 EQ-5D VAS**

**4.1.2.4.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS  
MMRM-Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.2.4.1.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS  
MMRM-Analyse nach Alter (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

	Tisagenlecleucel			
	Age			
	< 65 years N=59		≥ 65 years N=20	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
EQ5D01-EQ VAS SCORE				
Month 3	46	3.4 ( 2.29) [ -1.17, 7.88]	16	3.6 ( 3.61) [ -3.61, 10.80]
Month 6	43	1.6 ( 2.37) [ -3.09, 6.27]	16	7.0 ( 3.61) [ -0.17, 14.24]
Month 9	28	2.5 ( 2.94) [ -3.28, 8.32]	13	10.0 ( 4.01) [ 1.97, 17.97]
Month 12	33	7.7 ( 2.71) [ 2.33, 13.02]	12	0.5 ( 4.17) [ -7.85, 8.79]
Month 18	20	10.5 ( 3.48) [ 3.62, 17.34]	11	5.4 ( 4.38) [ -3.35, 14.13]
Month 24	6	9.9 ( 6.38) [ -2.65, 22.53]	5	8.3 ( 6.46) [ -4.55, 21.25]

	Tisagenlecleucel			
	Age			
	< 65 years N=59		>= 65 years N=20	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
End of Study	4	4.8 ( 7.78) [ -10.57, 20.13]	1	-1.3 (14.47) [ -30.17, 27.60]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,  
N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,  
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.2.4.1.2 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach Geschlecht (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Gender			
	Female N=28		Male N=51	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
EQ5D01-EQ VAS SCORE				
Month 3	22	1.4 ( 4.61) [ -8.21, 10.96]	40	4.5 ( 3.28) [ -2.11, 11.15]
Month 6	25	11.1 ( 2.27) [ 6.38, 15.76]	34	-2.8 ( 2.86) [ -8.65, 2.97]
Month 9	17	3.5 ( 3.61) [ -4.20, 11.11]	24	5.8 ( 2.05) [ 1.49, 10.04]
Month 12	18	6.1 ( 3.52) [ -1.31, 13.57]	27	5.7 ( 1.74) [ 2.07, 9.28]
Month 18	11	12.9 ( 2.30) [ 7.73, 18.01]	20	6.4 ( 2.75) [ 0.67, 12.17]
Month 24	5	10.6 ( 4.14) [ -0.68, 21.90]	6	7.0 ( 2.73) [ -0.11, 14.20]
End of Study	2	3.7 ( 4.79) [ -48.01, 55.42]	3	5.2 ( 5.57) [ -19.08, 29.44]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,  
N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,  
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.2.4.1.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT- Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)			
	0 N=43		>=1 N=36	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
EQ5D01-EQ VAS SCORE				
Month 3	34	1.2 ( 3.37) [ -5.71, 8.02]	28	6.2 ( 4.22) [ -2.49, 14.86]
Month 6	34	0.8 ( 2.83) [ -4.95, 6.55]	25	6.1 ( 3.12) [ -0.31, 12.58]
Month 9	22	2.0 ( 2.33) [ -2.90, 6.82]	19	8.6 ( 2.99) [ 2.33, 14.90]
Month 12	26	6.5 ( 2.58) [ 1.21, 11.83]	19	4.6 ( 1.99) [ 0.42, 8.86]
Month 18	17	9.1 ( 2.28) [ 4.27, 14.02]	14	8.2 ( 3.47) [ 0.72, 15.71]
Month 24	8	6.5 ( 2.91) [ -0.49, 13.39]	3	11.8 ( 5.26) [ -12.73, 36.30]
End of Study	2	0.4 ( 8.53) [-107.97, 108.77]	3	8.1 ( 3.92) [ -10.20, 26.32]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline, LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.2.4.1.4 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach Region (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Region			
	Europe N=38		Non-Europe N=41	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
EQ5D01-EQ VAS SCORE				
Month 3	26	5.5 ( 4.12) [ -3.01, 13.96]	36	1.4 ( 3.41) [ -5.48, 8.37]
Month 6	26	1.7 ( 4.03) [ -6.64, 9.95]	33	4.1 ( 1.86) [ 0.32, 7.89]
Month 9	21	10.1 ( 2.28) [ 5.35, 14.88]	20	-0.2 ( 2.87) [ -6.25, 5.76]
Month 12	24	8.3 ( 2.36) [ 3.45, 13.20]	21	3.6 ( 2.88) [ -2.42, 9.62]
Month 18	15	8.8 ( 3.44) [ 1.38, 16.12]	16	8.6 ( 2.16) [ 4.03, 13.25]
Month 24	4	11.0 ( 5.33) [ -5.20, 27.17]	7	6.7 ( 2.61) [ 0.29, 13.04]
End of Study	3	7.3 ( 5.21) [ -14.57, 29.22]	2	1.0 ( 4.73) [ -55.76, 57.67]

Tisagenlecleucel			
Region			
Europe N=38		Non-Europe N=41	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline, LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval			

#### 4.1.2.4.1.5 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

Tisagenlecleucel				
Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry				
Low/Intermediate N=32			High N=47	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
EQ5D01-EQ VAS SCORE				
Month 3	27	3.6 ( 4.26) [ -5.13, 12.39]	35	3.3 ( 3.34) [ -3.53, 10.06]
Month 6	26	2.3 ( 3.27) [ -4.41, 9.08]	33	3.8 ( 2.76) [ -1.84, 9.40]
Month 9	16	0.8 ( 3.45) [ -6.57, 8.13]	25	7.6 ( 2.03) [ 3.43, 11.82]
Month 12	21	7.1 ( 2.70) [ 1.43, 12.72]	24	4.7 ( 2.44) [ -0.40, 9.75]
Month 18	15	8.9 ( 2.91) [ 2.61, 15.14]	16	8.2 ( 2.87) [ 2.10, 14.32]
Month 24	5	6.1 ( 3.60) [ -3.96, 16.13]	6	10.7 ( 3.44) [ 1.57, 19.77]
End of Study	2	1.8 ( 7.63) [ -78.32, 81.99]	3	5.3 ( 3.36) [ -9.71, 20.22]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline, LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.2.4.1.6 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach histologischem Grad zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.2.4.1.7 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel					
	Number of prior lines of antineoplastic therapy					
	<=2 lines N=22		3-4 lines N=38		> 4 lines N=19	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
EQ5D01- EQ VAS SCORE						
Month 3	18	2.3 ( 6.65) [ -11.73, 16.34]	31	3.8 ( 2.98) [ -2.24, 9.92]	13	4.0 ( 4.88) [ -6.71, 14.67]
Month 6	15	1.9 ( 5.62) [ -10.15, 14.02]	32	2.1 ( 2.84) [ -3.66, 7.91]	12	7.3 ( 2.04) [ 2.84, 11.85]
Month 9	7	6.1 ( 4.84) [ -5.85, 17.97]	24	2.4 ( 2.57) [ -2.89, 7.76]	10	10.0 ( 2.85) [ 3.58, 16.48]
Month 12	8	11.8 ( 4.13) [ 1.97, 21.56]	26	5.6 ( 2.08) [ 1.29, 9.87]	11	2.2 ( 4.69) [ -8.32, 12.77]
Month 18	11	12.0 ( 2.77) [ 5.84, 18.24]	13	5.8 ( 2.67) [ -0.12, 11.63]	7	8.3 ( 5.68) [ -5.62, 22.22]
Month 24	5	8.5 ( 3.09) [ -0.23, 17.21]	4	6.0 ( 5.00) [ -10.32, 22.26]	2	15.6 ( 6.01) [ -44.42, 75.67]
End of Study	2	0.5 ( 8.10) [ -99.11, 100.11]	3	4.6 ( 3.65) [ -9.87, 18.98]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline, LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable						

#### 4.1.2.4.1.8 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	PI3K inhibitor use			
	Naïve N=63		Pre-treated N=16	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
EQ5D01-EQ VAS SCORE				
Month 3	52	1.7 ( 2.91) [ -4.12, 7.55]	10	12.1 ( 5.69) [ -1.38, 25.64]
Month 6	49	1.9 ( 2.37) [ -2.83, 6.71]	10	8.9 ( 4.12) [ -0.42, 18.30]
Month 9	35	4.5 ( 2.10) [ 0.21, 8.77]	6	7.0 ( 3.90) [ -3.20, 17.24]
Month 12	38	5.8 ( 1.99) [ 1.79, 9.86]	7	6.0 ( 4.66) [ -8.39, 20.30]
Month 18	26	8.8 ( 2.22) [ 4.26, 13.41]	5	8.0 ( 5.23) [ -6.33, 22.37]



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

	Tisagenlecleucel			
	PI3K inhibitor use			
	Naïve N=63		Pre-treated N=16	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Month 24	9	9.8 ( 2.43) [ 4.13, 15.56]	2	2.7 ( 5.28) [-64.43, 69.84]
End of Study	5	3.8 ( 3.27) [-5.34, 12.94]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline, LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable

#### 4.1.2.4.1.9 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach vorheriger HSCT (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel							
	Prior HSCT therapy							
	Yes N=30		Relapsed <=12 months N=13		Relapsed >12 months N=17		No N=49	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
EQ5D01- EQ VAS SCORE								
Month 3	23	-1.2 ( 3.35) [-7.88, 5.42]	12	-1.3 ( 4.61) [-10.62, 8.11]	11	-1.5 ( 5.19) [-11.95, 8.93]	39	6.2 ( 2.37) [ 1.48, 10.87]
Month 6	22	4.3 ( 3.42) [-2.52, 11.05]	11	4.1 ( 4.80) [-5.70, 13.82]	11	4.0 ( 5.14) [-6.34, 14.34]	37	2.4 ( 2.44) [-2.38, 7.25]
Month 9	19	9.0 ( 3.67) [ 1.75, 16.34]	7	4.8 ( 6.08) [-7.55, 17.16]	12	11.6 ( 4.93) [ 1.69, 21.52]	22	1.4 ( 3.16) [-4.81, 7.69]
Month 12	18	6.0 ( 3.77) [-1.54, 13.45]	7	2.0 ( 6.02) [-10.26, 14.20]	11	8.6 ( 5.11) [-1.64, 18.92]	27	5.7 ( 2.85) [ 0.07, 11.35]
Month 18	8	10.5 ( 5.72) [-0.84, 21.88]	2	0.8 (11.81) [-23.16, 24.83]	6	14.5 ( 6.93) [ 0.52, 28.40]	23	7.7 ( 3.09) [ 1.54, 13.76]
Month 24	5	12.2 ( 7.24) [-2.17, 26.57]	1	4.7 (15.93) [-27.68, 37.09]	4	15.1 ( 8.68) [-2.35, 32.57]	6	6.2 ( 6.05) [-5.80, 18.13]
End of Study	3	5.1 ( 9.30) [-13.40, 23.57]	2	8.3 (11.51) [-15.07, 31.72]	1	-3.9 (16.95) [-37.93, 30.22]	2	2.6 (10.56) [-18.31, 23.41]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline, LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.2.4.1.10 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy			
	Refractory N=58		Relapsed N=16	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
EQ5D01-EQ VAS SCORE				
Month 3	45	5.4 ( 2.51) [ 0.33, 10.45]	14	3.9 ( 6.48) [ -10.17, 17.90]
Month 6	46	3.5 ( 2.18) [ -0.92, 7.88]	10	-0.5 ( 6.26) [ -14.67, 13.66]
Month 9	29	2.7 ( 2.22) [ -1.87, 7.24]	10	10.0 ( 4.52) [ -0.36, 20.30]
Month 12	34	5.6 ( 2.17) [ 1.14, 9.99]	10	8.2 ( 2.81) [ 1.81, 14.63]
Month 18	24	9.8 ( 2.13) [ 5.37, 14.18]	6	7.1 ( 2.04) [ 1.32, 12.92]
Month 24	5	8.2 ( 3.39) [ -1.14, 17.51]	6	7.8 ( 2.05) [ 2.41, 13.11]
End of Study	3	5.2 ( 3.88) [ -11.15, 21.61]	2	-1.1 ( 3.96) [ -51.06, 48.82]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline, LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.2.4.1.11 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20- Antikörper (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy			
	Yes N=49		No N=29	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
EQ5D01-EQ VAS SCORE				
Month 3	38	0.7 ( 3.58) [ -6.56, 7.94]	24	7.8 ( 3.97) [ -0.42, 16.02]
Month 6	38	0.9 ( 2.99) [ -5.21, 6.92]	21	7.1 ( 2.48) [ 1.90, 12.23]
Month 9	25	3.5 ( 2.25) [ -1.17, 8.15]	16	6.9 ( 3.44) [ -0.42, 14.27]
Month 12	25	3.2 ( 2.54) [ -2.08, 8.40]	20	9.4 ( 2.38) [ 4.46, 14.43]
Month 18	19	4.3 ( 2.03) [ 0.04, 8.66]	12	15.3 ( 3.50) [ 7.62, 22.95]
Month 24	7	7.2 ( 2.42) [ 1.11, 13.31]	4	10.2 ( 4.86) [ -4.78, 25.19]

Tisagenlecleucel				
Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy				
		Yes N=49	No N=29	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
End of Study	3	4.7 ( 5.81) [ -20.69, 30.11]	2	4.3 ( 4.67) [ -44.02, 52.62]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline, LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.2.4.1.12 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse zu *Bulky Disease* zu Baseline (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

Tisagenlecleucel				
Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)				
		Yes N=51	No N=28	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
EQ5D01-EQ VAS SCORE				
Month 3	38	4.6 ( 2.63) [ -0.58, 9.81]	24	1.8 ( 2.84) [ -3.82, 7.46]
Month 6	37	2.9 ( 2.66) [ -2.41, 8.12]	22	3.7 ( 2.97) [ -2.17, 9.62]
Month 9	26	8.9 ( 3.18) [ 2.65, 15.21]	15	-1.7 ( 3.59) [ -8.83, 5.44]
Month 12	26	6.6 ( 3.18) [ 0.31, 12.88]	19	4.5 ( 3.19) [ -1.87, 10.81]
Month 18	16	9.4 ( 4.06) [ 1.33, 17.38]	15	7.0 ( 3.60) [ -0.16, 14.12]
Month 24	5	12.7 ( 7.26) [ -1.68, 27.03]	6	4.9 ( 5.69) [ -6.45, 16.16]
End of Study	4	7.6 ( 8.10) [ -8.43, 23.60]	1	-7.0 (13.92) [ -34.60, 20.69]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline, LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.2.4.1.13 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach *Bridging Therapy* (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Bridging therapy			
	Yes N=38		No N=41	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
EQ5D01-EQ VAS SCORE				
Month 3	30	1.3 ( 2.81) [ -4.22, 6.91]	32	5.1 ( 2.73) [ -0.30, 10.50]
Month 6	27	1.7 ( 2.96) [ -4.16, 7.59]	32	4.1 ( 2.73) [ -1.28, 9.52]
Month 9	20	2.4 ( 3.44) [ -4.46, 9.20]	21	7.4 ( 3.38) [ 0.71, 14.06]
Month 12	23	3.5 ( 3.21) [ -2.87, 9.85]	22	8.0 ( 3.30) [ 1.47, 14.51]
Month 18	8	8.6 ( 5.44) [ -2.17, 19.40]	23	9.1 ( 3.22) [ 2.77, 15.51]
Month 24	2	14.8 (10.97) [ -6.94, 36.56]	9	8.5 ( 5.16) [ -1.72, 18.70]
End of Study	2	-0.4 (11.01) [ -22.25, 21.42]	3	5.2 ( 8.97) [ -12.56, 22.92]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline, LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.2.4.1.14 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry			
	<=ULN N=46		>ULN N=33	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
EQ5D01-EQ VAS SCORE				
Month 3	37	1.6 ( 3.90) [ -6.34, 9.46]	25	6.1 ( 2.93) [ 0.02, 12.14]
Month 6	32	4.1 ( 2.21) [ -0.36, 8.65]	27	1.8 ( 3.78) [ -6.00, 9.56]
Month 9	25	4.0 ( 2.55) [ -1.29, 9.26]	16	6.5 ( 2.64) [ 0.87, 12.14]
Month 12	27	5.2 ( 1.92) [ 1.26, 9.14]	18	6.8 ( 3.52) [ -0.61, 14.29]
Month 18	19	8.4 ( 2.64) [ 2.86, 13.97]	12	9.0 ( 3.28) [ 1.74, 16.24]
Month 24	7	6.7 ( 3.10) [ -0.97, 14.34]	4	12.7 ( 2.87) [ 4.83, 20.67]
End of Study	2	3.0 ( 7.79) [ -88.46, 94.47]	3	3.6 ( 3.35) [ -11.71, 18.99]

Tisagenlecleucel			
Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry			
<=ULN N=46		>ULN N=33	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline, LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval			

#### 4.1.2.4.1.15 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

Tisagenlecleucel				
R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)				
Naïve N=67		Pre-treated N=12		
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
EQ5D01-EQ VAS SCORE				
Month 3	54	3.8 ( 2.70) [ -1.57, 9.27]	8	0.4 ( 9.35) [ -22.01, 22.82]
Month 6	52	2.8 ( 2.33) [ -1.86, 7.50]	7	5.3 ( 3.93) [ -4.33, 15.02]
Month 9	35	5.1 ( 2.00) [ 1.01, 9.14]	6	4.0 ( 5.39) [ -10.41, 18.40]
Month 12	38	7.2 ( 1.78) [ 3.59, 10.80]	7	-1.5 ( 5.84) [ -16.58, 13.60]
Month 18	26	9.5 ( 2.12) [ 5.18, 13.92]	5	4.4 ( 5.70) [ -11.32, 20.05]
Month 24	11	8.3 ( 2.36) [ 2.99, 13.60]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	5	3.8 ( 3.25) [ -5.28, 12.84]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline, LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable				

#### 4.1.2.4.1.16 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach US-Zentren; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	US sites			
	Yes N=19		No N=60	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
EQ5D01-EQ VAS SCORE				
Month 3	15	2.4 ( 5.06) [ -8.48, 13.33]	47	3.6 ( 3.07) [ -2.57, 9.77]
Month 6	14	6.2 ( 1.98) [ 1.93, 10.49]	45	2.1 ( 2.65) [ -3.22, 7.47]
Month 9	5	4.6 ( 4.47) [ -9.99, 19.15]	36	5.0 ( 2.02) [ 0.92, 9.14]
Month 12	8	0.2 ( 5.98) [ -14.61, 14.96]	37	7.0 ( 1.85) [ 3.29, 10.80]
Month 18	7	8.7 ( 3.76) [ -0.39, 17.88]	24	8.6 ( 2.42) [ 3.65, 13.64]
Month 24	3	4.4 ( 5.48) [ -21.07, 29.82]	8	10.3 ( 2.81) [ 3.52, 17.01]
End of Study	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	5	4.4 ( 3.24) [ -4.63, 13.41]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline, LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable

#### 4.1.2.4.1.17 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline			
	Low tumor burden N=59		High tumor burden N=15	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
EQ5D01-EQ VAS SCORE				
Month 3	47	4.6 ( 2.63) [ -0.72, 9.87]	13	1.3 ( 9.12) [ -18.62, 21.22]
Month 6	46	4.0 ( 2.05) [ -0.09, 8.18]	11	-0.2 ( 7.32) [ -16.47, 16.14]
Month 9	31	6.9 ( 1.93) [ 3.01, 10.89]	7	2.6 ( 2.69) [ -3.97, 9.27]
Month 12	36	6.7 ( 1.97) [ 2.69, 10.69]	6	1.0 ( 4.32) [ -10.16, 12.09]
Month 18	25	9.1 ( 2.41) [ 4.08, 14.03]	3	6.4 ( 1.61) [ -11.13, 23.85]
Month 24	9	7.1 ( 2.63) [ 0.95, 13.24]	2	9.6 ( 1.51) [ 4.65, 14.53]
End of Study	3	4.8 ( 5.17) [ -17.17, 26.71]	2	-1.8 ( 3.77) [ -45.16, 41.52]

Tisagenlecleucel			
Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline			
Low tumor burden N=59		High tumor burden N=15	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline, LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval			

#### 4.1.2.4.1.18 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

Tisagenlecleucel				
Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)				
Yes N=54		No N=25		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
EQ5D01-EQ VAS SCORE				
Month 3	40	6.0 ( 2.73) [ 0.48, 11.52]	22	-1.7 ( 5.67) [ -13.46, 10.14]
Month 6	41	6.0 ( 2.12) [ 1.74, 10.30]	18	-3.2 ( 4.87) [ -13.51, 7.03]
Month 9	28	7.5 ( 2.11) [ 3.14, 11.82]	13	-0.4 ( 3.60) [ -8.29, 7.42]
Month 12	29	5.7 ( 2.59) [ 0.44, 11.06]	16	5.6 ( 2.07) [ 1.18, 10.07]
Month 18	22	9.6 ( 2.51) [ 4.34, 14.78]	9	7.3 ( 2.67) [ 0.66, 13.86]
Month 24	6	9.9 ( 3.52) [ 0.64, 19.19]	5	5.4 ( 3.47) [ -4.26, 15.11]
End of Study	5	5.1 ( 3.21) [ -3.83, 13.94]	0	NE ( NE) [ NE, NE]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline, LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable				

#### 4.1.2.4.1.19 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS MMRM-Analyse nach Abstammung (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.2.4.1.20 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt EQ-5D VAS  
MMRM-Analyse nach Ethnie (ITT-Population, Datenschnitt vom  
03.08.2021)**

---



---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

**4.1.3.1 SF-36v2**

**4.1.3.1.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-  
Analyse (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.3.1.1.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2  
MMRM-Analyse nach Alter (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

---

	Tisagenlecleucel			
	Age			
	< 65 years N=59		>= 65 years N=21	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
PCS				
Month 3	46	-0.6 ( 1.28) [ -3.22, 1.93]	17	0.4 ( 1.41) [ -2.59, 3.44]
Month 6	45	0.7 ( 1.25) [ -1.80, 3.22]	16	2.2 ( 1.58) [ -1.14, 5.61]
Month 9	27	0.2 ( 1.05) [ -1.94, 2.37]	13	-0.5 ( 1.85) [ -4.55, 3.52]
Month 12	30	0.9 ( 1.23) [ -1.65, 3.41]	12	-1.6 ( 1.21) [ -4.29, 1.08]
Month 18	10	3.6 ( 1.42) [ 0.42, 6.87]	8	1.3 ( 1.65) [ -2.67, 5.28]
Month 24	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	1	-1.6 ( 4.91) [ -11.47, 8.18]



	Tisagenlecleucel			
	Age			
	< 65 years N=59		>= 65 years N=21	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
End of Study	3	2.7 ( 4.74) [ -18.16, 23.56]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, PCS: Physical Component Score

	Tisagenlecleucel			
	Age			
	< 65 years N=59		>= 65 years N=21	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
MCS				
Month 3	46	1.9 ( 1.27) [ -0.63, 4.40]	17	1.7 ( 1.59) [ -1.46, 4.90]
Month 6	45	-0.4 ( 1.29) [ -2.94, 2.14]	16	-1.4 ( 1.64) [ -4.67, 1.91]
Month 9	27	0.2 ( 1.66) [ -3.12, 3.44]	13	-0.3 ( 1.82) [ -3.95, 3.32]
Month 12	30	1.8 ( 1.57) [ -1.30, 4.92]	12	-1.0 ( 1.89) [ -4.76, 2.81]
Month 18	10	3.9 ( 2.74) [ -1.56, 9.27]	8	1.1 ( 2.32) [ -3.57, 5.69]
Month 24	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	1	5.1 ( 6.55) [ -8.01, 18.21]
End of Study	3	2.2 ( 4.99) [ -7.64, 12.09]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, MCS: Mental Component Score

#### 4.1.3.1.1.2 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach Geschlecht (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Gender			
	Female N=29		Male N=51	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
PCS				

	Tisagenlecleucel			
	Gender			
	Female N=29		Male N=51	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Month 3	22	-1.9 ( 1.79) [ -5.49, 1.62]	41	0.5 ( 0.96) [ -1.37, 2.42]
Month 6	25	2.7 ( 1.67) [ -0.65, 6.01]	36	0.0 ( 1.02) [ -2.04, 2.01]
Month 9	17	-1.4 ( 2.03) [ -5.41, 2.66]	23	0.9 ( 1.28) [ -1.59, 3.48]
Month 12	16	-1.3 ( 2.09) [ -5.46, 2.85]	26	1.1 ( 1.20) [ -1.30, 3.47]
Month 18	5	3.1 ( 3.74) [ -4.35, 10.53]	13	2.4 ( 1.71) [ -1.00, 5.77]
Month 24	1	-1.5 ( 8.35) [ -18.08, 15.15]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	1	10.5 ( 8.38) [ -6.15, 27.20]	2	-1.0 ( 4.35) [ -9.55, 7.65]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, PCS: Physical Component Score

	Tisagenlecleucel			
	Gender			
	Female N=29		Male N=51	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
MCS				
Month 3	22	3.4 ( 1.55) [ 0.36, 6.53]	41	0.9 ( 1.28) [ -1.67, 3.38]
Month 6	25	3.3 ( 1.46) [ 0.40, 6.20]	36	-3.5 ( 1.36) [ -6.21, -0.82]
Month 9	17	2.7 ( 1.77) [ -0.86, 6.17]	23	-1.7 ( 1.71) [ -5.11, 1.64]
Month 12	16	2.7 ( 1.82) [ -0.96, 6.29]	26	0.0 ( 1.60) [ -3.18, 3.17]
Month 18	5	7.9 ( 3.29) [ 1.36, 14.46]	13	0.6 ( 2.27) [ -3.87, 5.11]
Month 24	1	8.2 ( 7.30) [ -6.37, 22.70]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	1	-15 ( 7.29) [ -29.34, -0.32]	2	10.8 ( 5.86) [ -0.82, 22.36]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, MCS: Mental Component Score

#### 4.1.3.1.1.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT- Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)			
	0 N=44		>=1 N=36	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
PCS				
Month 3	35	-0.9 ( 1.18) [ -3.29, 1.40]	28	0.3 ( 1.36) [ -2.37, 3.04]
Month 6	35	1.3 ( 1.18) [ -1.07, 3.62]	26	0.7 ( 1.41) [ -2.13, 3.47]
Month 9	21	-1.0 ( 1.53) [ -4.04, 2.01]	19	1.3 ( 1.65) [ -1.95, 4.60]
Month 12	24	-0.6 ( 1.43) [ -3.46, 2.19]	18	1.4 ( 1.70) [ -2.01, 4.73]
Month 18	10	1.1 ( 2.21) [ -3.25, 5.52]	8	4.2 ( 2.55) [ -0.84, 9.28]
Month 24	1	-2.9 ( 7.00) [ -16.79, 10.93]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	1	3.5 ( 7.03) [ -10.41, 17.42]	2	3.6 ( 5.09) [ -6.50, 13.70]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, PCS: Physical Component Score

	Tisagenlecleucel			
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)			
	0 N=44		>=1 N=36	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
MCS				
Month 3	35	3.2 ( 1.22) [ 0.76, 5.58]	28	-0.3 ( 1.55) [ -3.35, 2.79]
Month 6	35	-1.0 ( 1.22) [ -3.45, 1.36]	26	-0.2 ( 1.61) [ -3.44, 2.95]
Month 9	21	0.3 ( 1.57) [ -2.82, 3.40]	19	-0.3 ( 1.88) [ -3.99, 3.47]
Month 12	24	1.8 ( 1.47) [ -1.08, 4.74]	18	-0.5 ( 1.93) [ -4.35, 3.32]
Month 18	10	5.2 ( 2.29) [ 0.62, 9.70]	8	1.2 ( 2.90) [ -4.59, 6.92]
Month 24	1	7.7 ( 7.20) [ -6.57, 21.93]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	1	3.6 ( 7.21) [ -10.67, 17.87]	2	4.5 ( 5.87) [ -7.15, 16.16]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, MCS: Mental Component Score

#### 4.1.3.1.1.4 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach Region (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Region			
	Europe N=38		Non-Europe N=42	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
PCS				
Month 3	26	1.5 ( 1.41) [ -1.25, 4.34]	37	-1.7 ( 1.15) [ -3.93, 0.62]
Month 6	27	0.5 ( 1.38) [ -2.27, 3.20]	34	1.6 ( 1.20) [ -0.74, 4.01]
Month 9	21	-0.1 ( 1.56) [ -3.19, 3.02]	19	0.2 ( 1.60) [ -2.93, 3.41]
Month 12	22	0.6 ( 1.53) [ -2.44, 3.62]	20	-0.2 ( 1.56) [ -3.29, 2.90]
Month 18	7	1.9 ( 2.73) [ -3.50, 7.35]	11	2.4 ( 2.11) [ -1.74, 6.61]
Month 24	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	1	-1.7 ( 6.98) [ -15.56, 12.10]
End of Study	2	-1.1 ( 5.07) [ -11.12, 9.00]	1	9.3 ( 7.00) [ -4.55, 23.17]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, PCS: Physical Component Score

	Tisagenlecleucel			
	Region			
	Europe N=38		Non-Europe N=42	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
MCS				
Month 3	26	0.5 ( 1.50) [ -2.62, 3.59]	37	2.6 ( 1.49) [ -0.44, 5.60]
Month 6	27	-0.6 ( 1.60) [ -3.91, 2.68]	34	-0.7 ( 1.44) [ -3.65, 2.23]
Month 9	21	1.1 ( 1.56) [ -2.14, 4.41]	19	-1.0 ( 1.45) [ -4.08, 2.00]
Month 12	22	1.6 ( 1.47) [ -1.48, 4.66]	20	0.1 ( 1.73) [ -3.57, 3.67]
Month 18	7	1.0 ( 2.25) [ -4.48, 6.49]	11	4.1 ( 1.90) [ -0.11, 8.34]
Month 24	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	1	7.6 ( 1.60) [ 4.43, 10.77]
End of Study	2	12.7 (12.25) [-142.93, 168.41]	1	-16 ( 1.95) [ -19.45, -11.71]

Tisagenlecleucel			
Region			
Europe N=38		Non-Europe N=42	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,			
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,			
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, MCS: Mental Component Score			

#### 4.1.3.1.1.5 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

Tisagenlecleucel				
Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry				
Low/Intermediate N=32			High N=48	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
PCS				
Month 3	27	0.3 ( 1.53) [ -2.89, 3.41]	36	-0.6 ( 1.32) [ -3.29, 2.07]
Month 6	27	1.2 ( 1.40) [ -1.71, 4.03]	34	1.1 ( 1.40) [ -1.76, 3.94]
Month 9	16	-0.1 ( 1.24) [ -2.76, 2.56]	24	0.0 ( 1.36) [ -2.78, 2.86]
Month 12	19	-0.1 ( 1.71) [ -3.68, 3.50]	23	0.3 ( 1.08) [ -1.94, 2.54]
Month 18	9	0.8 ( 1.48) [ -2.74, 4.25]	9	4.0 ( 1.29) [ 1.03, 6.98]
Month 24	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	1	-1.6 ( 0.62) [ -2.79, -0.34]
End of Study	1	2.0 ( 3.06) [ -4.04, 8.10]	2	1.7 ( 8.98) [-106.32, 109.67]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, PCS: Physical Component Score

Tisagenlecleucel				
Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry				
Low/Intermediate N=32			High N=48	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
MCS				
Month 3	27	1.4 ( 1.49) [ -1.60, 4.34]	36	2.0 ( 1.36) [ -0.73, 4.64]

	Tisagenlecleucel			
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry			
	Low/Intermediate N=32		High N=48	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Month 6	27	-0.2 ( 1.49) [ -3.13, 2.80]	34	-1.2 ( 1.39) [ -3.96, 1.56]
Month 9	16	-1.9 ( 1.95) [ -5.76, 2.00]	24	1.8 ( 1.66) [ -1.53, 5.06]
Month 12	19	1.7 ( 1.78) [ -1.83, 5.25]	23	0.2 ( 1.70) [ -3.13, 3.59]
Month 18	9	2.7 ( 2.59) [ -2.48, 7.81]	9	3.9 ( 2.74) [ -1.56, 9.29]
Month 24	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	1	7.0 ( 8.14) [ -9.09, 23.14]
End of Study	1	1.8 ( 7.79) [ -13.65, 17.30]	2	-1.2 ( 5.87) [ -12.84, 10.41]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, MCS: Mental Component Score

#### 4.1.3.1.1.6 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach histologischem Grad zu Studienbeginn (ITT- Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.3.1.1.7 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel					
	Number of prior lines of antineoplastic therapy					
	<=2 lines N=22		3-4 lines N=38		> 4 lines N=20	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
PCS						
Month 3	19	-0.7 ( 1.79) [ -4.42, 3.10]	31	-1.4 ( 1.49) [ -4.48, 1.63]	13	2.3 ( 2.04) [ -2.13, 6.75]
Month 6	15	0.4 ( 1.66) [ -3.17, 3.95]	33	0.8 ( 1.58) [ -2.37, 4.06]	13	2.6 ( 1.79) [ -1.33, 6.51]
Month 9	7	0.4 ( 2.17) [ -4.97, 5.74]	23	-1.5 ( 1.31) [ -4.21, 1.21]	10	3.4 ( 1.51) [ -0.08, 6.84]

Tisagenlecleucel						
Number of prior lines of antineoplastic therapy						
<=2 lines N=22		3-4 lines N=38		> 4 lines N=20		
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Month 12	7	0.8 ( 1.51) [ -2.89, 4.49]	24	-1.2 ( 1.36) [ -4.06, 1.56]	11	3.1 ( 2.08) [ -1.56, 7.75]
Month 18	6	2.9 ( 1.19) [ -0.06, 5.93]	7	0.5 ( 2.13) [ -4.85, 5.76]	5	4.9 ( 3.12) [ -3.92, 13.81]
Month 24	1	-1.9 ( 1.21) [ -4.36, 0.49]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	1	-3.9 ( 2.70) [ -9.36, 1.56]	2	6.2 ( 3.39) [ -32.09, 44.56]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, PCS: Physical Component Score

Tisagenlecleucel						
Number of prior lines of antineoplastic therapy						
<=2 lines N=22		3-4 lines N=38		> 4 lines N=20		
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
MCS						
Month 3	19	3.5 ( 1.73) [ 0.06, 7.01]	31	1.9 ( 1.46) [ -1.04, 4.76]	13	-0.9 ( 2.11) [ -5.13, 3.36]
Month 6	15	-0.2 ( 1.96) [ -4.18, 3.70]	33	-2.3 ( 1.42) [ -5.15, 0.46]	13	2.3 ( 2.11) [ -1.99, 6.50]
Month 9	7	-2.5 ( 2.86) [ -8.21, 3.30]	23	-0.3 ( 1.70) [ -3.67, 3.08]	10	2.9 ( 2.40) [ -1.93, 7.75]
Month 12	7	0.7 ( 2.92) [ -5.20, 6.54]	24	2.5 ( 1.66) [ -0.82, 5.77]	11	-1.2 ( 2.30) [ -5.84, 3.41]
Month 18	6	5.4 ( 3.08) [ -0.76, 11.64]	7	1.8 ( 3.10) [ -4.30, 7.97]	5	1.0 ( 3.40) [ -5.81, 7.89]
Month 24	1	7.3 ( 7.55) [ -7.84, 22.52]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	1	15.6 ( 8.34) [ -1.14, 32.39]	2	-7.0 ( 5.77) [ -18.43, 4.43]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, MCS: Mental Component Score

#### 4.1.3.1.1.8 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	PI3K inhibitor use			
	Naïve N=64		Pre-treated N=16	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
PCS				
Month 3	53	-0.9 ( 0.99) [ -2.86, 1.05]	10	2.5 ( 1.98) [ -1.57, 6.52]
Month 6	51	0.6 ( 1.01) [ -1.40, 2.58]	10	3.8 ( 1.98) [ -0.22, 7.87]
Month 9	35	-0.1 ( 1.22) [ -2.50, 2.30]	5	0.1 ( 2.80) [ -5.57, 5.87]
Month 12	34	-1.1 ( 1.24) [ -3.52, 1.36]	8	5.9 ( 2.22) [ 1.35, 10.41]
Month 18	14	2.7 ( 1.93) [ -1.11, 6.50]	4	2.2 ( 3.14) [ -4.23, 8.58]
Month 24	1	-1.8 ( 7.21) [ -16.00, 12.44]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	3	2.4 ( 4.16) [ -5.78, 10.64]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, PCS: Physical Component Score

	Tisagenlecleucel			
	PI3K inhibitor use			
	Naïve N=64		Pre-treated N=16	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
MCS				
Month 3	53	1.9 ( 1.04) [ -0.17, 4.02]	10	1.8 ( 3.84) [ -6.93, 10.51]
Month 6	51	-1.2 ( 1.25) [ -3.69, 1.33]	10	0.9 ( 2.48) [ -4.71, 6.60]
Month 9	35	-0.3 ( 1.26) [ -2.82, 2.30]	5	2.3 ( 2.89) [ -6.68, 11.23]
Month 12	34	1.1 ( 1.11) [ -1.21, 3.31]	8	1.2 ( 4.35) [ -9.74, 12.10]
Month 18	14	3.5 ( 1.49) [ 0.26, 6.70]	4	0.3 ( 2.60) [ -14.30, 14.80]
Month 24	1	6.8 ( 0.34) [ 6.15, 7.50]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	3	1.4 ( 10.08) [ -44.10, 46.89]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, MCS: Mental Component Score



#### 4.1.3.1.1.9 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach vorheriger HSCT (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

		Tisagenlecleucel							
		Prior HSCT therapy							
		Yes N=31		Relapsed <=12 months N=13		Relapsed >12 months N=18		No N=49	
		N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
PCS									
Month 3	23	0.2 ( 1.31) [-2.40, 2.83]	12	-2.5 ( 2.03) [-6.60, 1.68]	11	3.0 ( 1.74) [-0.51, 6.51]	40	-0.6 ( 1.19) [-2.96, 1.76]	
Month 6	22	0.0 ( 1.34) [-2.68, 2.64]	11	-2.9 ( 2.11) [-7.25, 1.35]	11	2.4 ( 1.72) [-1.06, 5.87]	39	1.8 ( 1.21) [-0.58, 4.20]	
Month 9	19	-0.6 ( 1.44) [-3.51, 2.22]	7	-3.6 ( 2.65) [-9.02, 1.76]	12	1.4 ( 1.65) [-1.87, 4.76]	21	0.4 ( 1.65) [-2.84, 3.68]	
Month 12	17	0.5 ( 1.52) [-2.48, 3.58]	6	-2.5 ( 2.87) [-8.32, 3.38]	11	2.4 ( 1.72) [-1.12, 5.82]	25	-0.1 ( 1.51) [-3.11, 2.86]	
Month 18	5	4.7 ( 2.83) [-0.95, 10.32]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	5	6.1 ( 2.56) [ 0.95, 11.25]	13	1.5 ( 2.09) [-2.63, 5.65]	
Month 24	1	-1.8 ( 6.27) [-14.25, 10.70]	1	-2.1 ( 7.07) [-16.49, 12.33]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	
End of Study	2	7.1 ( 4.47) [-1.79, 15.99]	2	4.3 ( 4.99) [-5.88, 14.45]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	1	-4.5 ( 7.67) [-19.70, 10.63]	

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, PCS: Physical Component Score

		Tisagenlecleucel							
		Prior HSCT therapy							
		Yes N=31		Relapsed <=12 months N=13		Relapsed >12 months N=18		No N=49	
		N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
MCS									
Month 3	23	0.3 ( 1.51) [-2.69, 3.33]	12	0.3 ( 1.96) [-3.69, 4.31]	11	-0.1 ( 2.30) [-4.74, 4.52]	40	2.6 ( 1.32) [ 0.00, 5.22]	

Tisagenlecleucel												
Prior HSCT therapy												
		Yes N=31			Relapsed <=12 months N=13			Relapsed >12 months N=18			No N=49	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]		N*	LS Mean (SE) [95% CI]		N*	LS Mean (SE) [95% CI]		N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
Month 6	22	-0.8 ( 1.55) [ -3.90, 2.26]		11	-2.0 ( 2.05) [ -6.14, 2.21]		11	0.5 ( 2.29) [ -4.13, 5.08]		39	-0.6 ( 1.34) [ -3.25, 2.04]	
Month 9	19	0.0 ( 1.67) [ -3.36, 3.27]		7	1.3 ( 2.57) [ -3.90, 6.58]		12	-0.5 ( 2.20) [ -4.98, 3.89]		21	0.1 ( 1.82) [ -3.48, 3.72]	
Month 12	17	-0.6 ( 1.76) [ -4.15, 2.86]		6	-2.0 ( 2.78) [ -7.66, 3.66]		11	0.1 ( 2.28) [ -4.55, 4.65]		25	2.2 ( 1.67) [ -1.08, 5.52]	
Month 18	5	2.4 ( 3.27) [ -4.09, 8.91]		0	NE ( NE ) [ NE, NE]		5	1.9 ( 3.42) [ -4.95, 8.83]		13	3.2 ( 2.33) [ -1.36, 7.84]	
Month 24	1	5.4 ( 7.26) [ -9.06, 19.82]		1	6.1 ( 6.81) [ -7.74, 20.01]		0	NE ( NE ) [ NE, NE]		0	NE ( NE ) [ NE, NE]	
End of Study	2	-8.5 ( 5.13) [ -18.71, 1.73]		2	-7.7 ( 4.83) [ -17.54, 2.12]		0	NE ( NE ) [ NE, NE]		1	18.4 ( 8.60) [ 1.35, 35.39]	

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, MCS: Mental Component Score

#### 4.1.3.1.1.10 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

Tisagenlecleucel					
Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy					
		Refractory N=59		Relapsed N=16	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]		N*	LS Mean (SE) [95% CI]
PCS					
Month 3	46	-0.5 ( 1.23) [ -3.03, 1.93]		14	1.0 ( 1.84) [ -2.97, 5.00]
Month 6	48	1.5 ( 1.15) [ -0.84, 3.78]		10	0.1 ( 2.77) [ -6.15, 6.31]
Month 9	28	-0.1 ( 1.21) [ -2.61, 2.36]		10	0.8 ( 1.48) [ -2.77, 4.30]
Month 12	31	0.7 ( 1.17) [ -1.69, 3.11]		10	-0.9 ( 1.65) [ -4.76, 2.92]
Month 18	12	3.3 ( 1.16) [ 0.73, 5.87]		6	1.2 ( 2.43) [ -5.29, 7.76]
Month 24	0	NE ( NE ) [ NE, NE]		1	-1.8 ( 0.99) [ -3.84, 0.17]
End of Study	2	-1.1 ( 5.02) [ -64.89, 62.76]		1	8.7 ( 0.91) [ 6.84, 10.52]

<b>Tisagenlecleucel</b>			
<b>Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy</b>			
<b>Refractory N=59</b>		<b>Relapsed N=16</b>	
<b>N*</b>	<b>LS Mean (SE) [95% CI]</b>	<b>N*</b>	<b>LS Mean (SE) [95% CI]</b>
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,			
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,			
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, PCS: Physical Component Score			

<b>Tisagenlecleucel</b>				
<b>Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy</b>				
<b>Refractory N=59</b>		<b>Relapsed N=16</b>		
<b>N*</b>	<b>LS Mean (SE) [95% CI]</b>	<b>N*</b>	<b>LS Mean (SE) [95% CI]</b>	
<b>MCS</b>				
Month 3	46	2.1 ( 1.19) [ -0.24, 4.47]	14	-0.1 ( 1.79) [ -3.67, 3.53]
Month 6	48	-0.8 ( 1.16) [ -3.12, 1.48]	10	0.4 ( 2.11) [ -3.90, 4.61]
Month 9	28	0.5 ( 1.53) [ -2.52, 3.50]	10	-0.3 ( 2.11) [ -4.55, 3.98]
Month 12	31	0.7 ( 1.45) [ -2.16, 3.56]	10	2.3 ( 2.11) [ -1.91, 6.58]
Month 18	12	3.5 ( 2.34) [ -1.17, 8.08]	6	1.7 ( 2.72) [ -3.81, 7.16]
Month 24	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	1	4.8 ( 6.67) [ -8.68, 18.19]
End of Study	2	9.9 ( 5.75) [ -1.49, 21.22]	1	-17 ( 6.66) [ -30.79, -3.94]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, MCS: Mental Component Score

**4.1.3.1.1.11 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2  
MMRM-Analyse nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24  
Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-  
Antikörper (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

Tisagenlecleucel				
Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy				
		Yes N=50	No N=29	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
PCS				
Month 3	39	-1.4 ( 1.39) [ -4.16, 1.45]	24	1.3 ( 1.35) [ -1.45, 4.14]
Month 6	39	1.6 ( 1.26) [ -0.92, 4.20]	22	0.1 ( 1.75) [ -3.55, 3.71]
Month 9	25	-0.1 ( 1.15) [ -2.52, 2.24]	15	0.0 ( 1.51) [ -3.23, 3.23]
Month 12	22	-0.5 ( 1.29) [ -3.21, 2.16]	20	1.2 ( 1.46) [ -1.88, 4.24]
Month 18	12	1.7 ( 1.04) [ -0.56, 4.04]	6	3.7 ( 2.96) [ -3.90, 11.24]
Month 24	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	1	-0.8 ( 1.95) [ -4.67, 3.07]
End of Study	2	-1.1 ( 3.53) [ -45.88, 43.76]	1	11.0 ( 0.94) [ 9.18, 12.91]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, PCS: Physical Component Score

Tisagenlecleucel				
Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy				
		Yes N=50	No N=29	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
MCS				
Month 3	39	1.0 ( 1.34) [ -1.61, 3.71]	24	3.0 ( 1.47) [ 0.10, 5.96]
Month 6	39	-1.1 ( 1.35) [ -3.74, 1.59]	22	-0.1 ( 1.54) [ -3.18, 2.94]
Month 9	25	-1.2 ( 1.68) [ -4.57, 2.08]	15	2.1 ( 1.86) [ -1.58, 5.84]
Month 12	22	0.0 ( 1.79) [ -3.57, 3.53]	20	2.0 ( 1.62) [ -1.17, 5.26]
Month 18	12	2.3 ( 2.43) [ -2.50, 7.11]	6	4.1 ( 2.98) [ -1.85, 9.99]
Month 24	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	1	7.8 ( 7.22) [ -6.60, 22.14]
End of Study	2	11.2 ( 6.01) [ -0.70, 23.07]	1	-15 ( 7.21) [ -29.69, -0.98]

Tisagenlecleucel			
Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy			
Yes N=50		No N=29	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,			
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,			
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, MCS: Mental Component Score			

#### 4.1.3.1.1.12 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse zu *Bulky Disease* zu Baseline (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

Tisagenlecleucel				
Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)				
Yes N=51		No N=29		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
PCS				
Month 3	38	0.9 ( 1.14) [ -1.37, 3.12]	25	-2.3 ( 1.46) [ -5.16, 0.63]
Month 6	38	0.9 ( 1.13) [ -1.39, 3.10]	23	1.6 ( 1.52) [ -1.38, 4.66]
Month 9	26	1.4 ( 1.37) [ -1.36, 4.07]	14	-2.4 ( 1.95) [ -6.26, 1.48]
Month 12	23	1.1 ( 1.46) [ -1.77, 4.01]	19	-1.1 ( 1.67) [ -4.42, 2.23]
Month 18	9	3.7 ( 2.34) [ -0.89, 8.38]	9	1.0 ( 2.43) [ -3.83, 5.82]
Month 24	1	-1.0 ( 6.99) [ -14.86, 12.81]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	3	3.2 ( 4.04) [ -4.81, 11.17]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, PCS: Physical Component Score

Tisagenlecleucel				
Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)				
		Yes N=51	No N=29	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
MCS				
Month 3	38	0.5 ( 1.35) [ -2.19, 3.14]	25	3.6 ( 1.43) [ 0.73, 6.43]
Month 6	38	-2.6 ( 1.35) [ -5.31, 0.02]	23	2.4 ( 1.49) [ -0.52, 5.42]
Month 9	26	-0.9 ( 1.63) [ -4.13, 2.31]	14	1.6 ( 1.91) [ -2.20, 5.41]
Month 12	23	0.6 ( 1.73) [ -2.81, 4.04]	19	1.5 ( 1.64) [ -1.77, 4.76]
Month 18	9	0.9 ( 2.77) [ -4.61, 6.34]	9	5.7 ( 2.42) [ 0.90, 10.51]
Month 24	1	6.1 ( 8.31) [ -10.35, 22.53]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	3	2.5 ( 4.83) [ -7.07, 12.03]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, MCS: Mental Component Score

#### 4.1.3.1.1.13 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach *Bridging Therapy* (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

Tisagenlecleucel				
Bridging therapy				
		Yes N=38	No N=42	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
PCS				
Month 3	30	-0.8 ( 1.21) [ -3.15, 1.64]	33	0.0 ( 1.30) [ -2.56, 2.58]
Month 6	27	2.6 ( 1.27) [ 0.10, 5.16]	34	0.0 ( 1.28) [ -2.55, 2.51]
Month 9	20	-0.5 ( 1.48) [ -3.40, 2.47]	20	0.4 ( 1.67) [ -2.94, 3.66]
Month 12	20	0.9 ( 1.48) [ -2.04, 3.82]	22	-0.5 ( 1.59) [ -3.68, 2.62]
Month 18	3	3.6 ( 3.82) [ -4.01, 11.15]	15	2.3 ( 1.93) [ -1.54, 6.10]
Month 24	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	1	-1.4 ( 7.45) [ -16.13, 13.37]
End of Study	1	-5.2 ( 6.74) [ -18.60, 8.18]	2	7.2 ( 5.31) [ -3.29, 17.73]

		Tisagenlecleucel			
		Bridging therapy			
		Yes N=38		No N=42	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,					
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,					
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, PCS: Physical Component Score					

		Tisagenlecleucel			
		Bridging therapy			
		Yes N=38		No N=42	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
MCS					
Month 3	30	-1.0 ( 1.45) [ -3.85, 1.90]	33	4.3 ( 1.33) [ 1.65, 6.92]	
Month 6	27	-3.2 ( 1.53) [ -6.20, -0.13]	34	1.2 ( 1.31) [ -1.41, 3.79]	
Month 9	20	-1.4 ( 1.78) [ -4.92, 2.15]	20	1.4 ( 1.71) [ -2.02, 4.77]	
Month 12	20	-2.2 ( 1.78) [ -5.73, 1.33]	22	3.8 ( 1.63) [ 0.60, 7.07]	
Month 18	3	3.6 ( 4.60) [ -5.51, 12.76]	15	2.9 ( 1.99) [ -1.06, 6.82]	
Month 24	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	1	7.2 ( 7.66) [ -8.00, 22.34]	
End of Study	1	21.8 ( 8.55) [ 4.83, 38.78]	2	-6.7 ( 5.42) [ -17.43, 4.05]	

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, MCS: Mental Component Score

#### 4.1.3.1.1.14 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2

##### MMRM-Analyse nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

		Tisagenlecleucel			
		Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry			
		<=ULN N=47		>ULN N=33	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
PCS					
Month 3	37	0.2 ( 1.30) [ -2.40, 2.89]	26	-1.2 ( 1.54) [ -4.37, 1.96]	

Tisagenlecleucel				
Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry				
	<=ULN N=47		>ULN N=33	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Month 6	34	0.4 ( 1.20) [ -2.09, 2.81]	27	2.1 ( 1.74) [ -1.49, 5.68]
Month 9	24	-0.1 ( 1.12) [ -2.43, 2.21]	16	0.2 ( 1.54) [ -3.08, 3.50]
Month 12	28	0.3 ( 1.28) [ -2.35, 2.90]	14	0.0 ( 1.44) [ -3.14, 3.10]
Month 18	12	1.8 ( 1.67) [ -1.89, 5.43]	6	3.5 ( 1.19) [ 0.49, 6.56]
Month 24	1	-1.3 ( 3.88) [ -8.99, 6.35]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	1	4.0 ( 3.07) [ -2.09, 10.08]	2	2.5 ( 6.91) [ -85.36, 90.37]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, PCS: Physical Component Score

Tisagenlecleucel				
Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry				
	<=ULN N=47		>ULN N=33	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
MCS				
Month 3	37	3.4 ( 1.19) [ 1.03, 5.86]	26	-0.4 ( 1.83) [ -4.16, 3.37]
Month 6	34	1.1 ( 1.28) [ -1.48, 3.73]	27	-3.1 ( 1.88) [ -6.97, 0.74]
Month 9	24	0.8 ( 1.56) [ -2.43, 4.07]	16	-1.3 ( 1.88) [ -5.34, 2.67]
Month 12	28	2.2 ( 1.32) [ -0.53, 4.89]	14	-1.4 ( 2.00) [ -5.68, 2.95]
Month 18	12	3.1 ( 2.03) [ -1.40, 7.52]	6	1.9 ( 1.43) [ -1.45, 5.25]
Month 24	1	7.7 ( 3.94) [ -0.10, 15.47]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	1	3.0 ( 3.25) [ -3.38, 9.48]	2	3.4 ( 20.55) [ -255.91, 262.72]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, MCS: Mental Component Score



**4.1.3.1.1.15 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2  
MMRM-Analyse nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und  
Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom  
03.08.2021)**

	Tisagenlecleucel			
	R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)			
	Naïve N=68		Pre-treated N=12	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
PCS				
Month 3	55	0.1 ( 0.94) [ -1.77, 2.00]	8	-3.7 ( 4.34) [ -13.96, 6.61]
Month 6	54	1.5 ( 1.06) [ -0.63, 3.62]	7	-2.1 ( 2.80) [ -8.92, 4.81]
Month 9	34	0.2 ( 0.96) [ -1.73, 2.18]	6	-1.2 ( 2.82) [ -8.47, 6.06]
Month 12	35	0.1 ( 0.96) [ -1.87, 2.05]	7	1.0 ( 3.52) [ -7.61, 9.56]
Month 18	15	2.3 ( 1.39) [ -0.66, 5.28]	3	3.6 ( 1.95) [ -5.26, 12.40]
Month 24	1	-1.8 ( 0.41) [ -2.59, -0.95]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	3	2.4 ( 4.60) [ -18.00, 22.85]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, PCS: Physical Component Score

	Tisagenlecleucel			
	R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)			
	Naïve N=68		Pre-treated N=12	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
MCS				
Month 3	55	1.6 ( 1.04) [ -0.42, 3.68]	8	1.4 ( 2.76) [ -4.28, 7.09]
Month 6	54	-1.2 ( 1.05) [ -3.26, 0.88]	7	2.8 ( 2.96) [ -3.30, 8.89]
Month 9	34	-0.4 ( 1.32) [ -3.00, 2.22]	6	3.9 ( 3.18) [ -2.64, 10.48]
Month 12	35	1.1 ( 1.30) [ -1.47, 3.67]	7	1.1 ( 2.94) [ -4.97, 7.16]
Month 18	15	4.4 ( 2.00) [ 0.43, 8.33]	3	-2.9 ( 4.51) [ -12.23, 6.37]
Month 24	1	7.0 ( 7.71) [ -8.17, 22.26]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	3	0.2 ( 4.48) [ -8.68, 8.98]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Tisagenlecleucel			
R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)			
Naïve N=68		Pre-treated N=12	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,			
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,			
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, MCS: Mental Component Score			

#### 4.1.3.1.1.16 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach US-Zentren; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

Tisagenlecleucel				
US sites				
Yes N=20			No N=60	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
PCS				
Month 3	15	-1.1 ( 2.16) [ -5.43, 3.30]	48	-0.1 ( 0.98) [ -2.03, 1.84]
Month 6	15	2.6 ( 2.16) [ -1.74, 6.99]	46	0.7 ( 1.00) [ -1.29, 2.65]
Month 9	5	2.3 ( 3.76) [ -5.31, 9.86]	35	-0.4 ( 1.15) [ -2.71, 1.82]
Month 12	8	2.5 ( 2.96) [ -3.48, 8.47]	34	-0.4 ( 1.16) [ -2.70, 1.90]
Month 18	6	2.8 ( 3.42) [ -4.09, 9.70]	12	2.5 ( 1.96) [ -1.35, 6.39]
Month 24	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	1	-1.8 ( 6.78) [ -15.23, 11.54]
End of Study	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	3	2.3 ( 3.92) [ -5.39, 10.07]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, PCS: Physical Component Score

Tisagenlecleucel				
US sites				
Yes N=20			No N=60	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
MCS				
Month 3	15	3.2 ( 2.55) [ -2.24, 8.72]	48	1.4 ( 1.13) [ -0.89, 3.67]

	Tisagenlecleucel			
	US sites			
	Yes N=20		No N=60	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Month 6	15	0.7 ( 1.70) [ -3.01, 4.32]	46	-1.2 ( 1.37) [ -3.97, 1.56]
Month 9	5	1.7 ( 2.87) [ -6.30, 9.80]	35	-0.2 ( 1.29) [ -2.81, 2.45]
Month 12	8	-2.9 ( 1.38) [ -6.24, 0.36]	34	1.9 ( 1.29) [ -0.72, 4.55]
Month 18	6	1.9 ( 2.24) [ -4.10, 7.91]	12	3.4 ( 1.73) [ -0.42, 7.20]
Month 24	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	1	6.8 ( 1.47) [ 3.91, 9.69]
End of Study	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	3	1.5 (10.17) [ -44.02, 47.05]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, MCS: Mental Component Score

#### 4.1.3.1.1.17 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline			
	Low tumor burden N=60		High tumor burden N=15	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
PCS				
Month 3	48	-0.9 ( 1.05) [ -2.94, 1.21]	13	1.5 ( 1.97) [ -2.55, 5.47]
Month 6	46	1.0 ( 1.07) [ -1.16, 3.07]	12	0.7 ( 2.06) [ -3.44, 4.92]
Month 9	30	-0.1 ( 1.33) [ -2.68, 2.56]	7	0.1 ( 2.70) [ -5.36, 5.60]
Month 12	33	-0.1 ( 1.27) [ -2.64, 2.36]	6	2.3 ( 2.92) [ -3.63, 8.23]
Month 18	16	2.2 ( 1.82) [ -1.40, 5.79]	2	5.5 ( 5.05) [ -4.74, 15.77]
Month 24	1	-1.5 ( 7.27) [ -15.88, 12.83]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	2	-0.9 ( 5.15) [ -11.08, 9.24]	1	10.5 ( 7.19) [ -4.16, 25.07]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, PCS: Physical Component Score

	Tisagenlecleucel			
	Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline			
	Low tumor burden N=60		High tumor burden N=15	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
MCS				
Month 3	48	2.1 ( 1.15) [ -0.15, 4.38]	13	0.6 ( 2.28) [ -4.08, 5.19]
Month 6	46	-0.9 ( 1.17) [ -3.17, 1.46]	12	-1.3 ( 2.37) [ -6.08, 3.54]
Month 9	30	-0.2 ( 1.45) [ -3.09, 2.63]	7	1.2 ( 3.10) [ -5.13, 7.46]
Month 12	33	0.8 ( 1.38) [ -1.93, 3.53]	6	-0.2 ( 3.37) [ -7.04, 6.65]
Month 18	16	2.3 ( 1.99) [ -1.67, 6.19]	2	6.6 ( 5.82) [ -5.18, 18.47]
Month 24	1	7.0 ( 7.94) [ -8.71, 22.65]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	2	9.4 ( 5.67) [ -1.77, 20.61]	1	-17 ( 8.21) [ -33.46, -0.09]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, MCS: Mental Component Score

#### 4.1.3.1.1.18 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

	Tisagenlecleucel			
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)			
	Yes N=55		No N=25	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
PCS				
Month 3	40	-1.0 ( 1.40) [ -3.87, 1.81]	23	0.9 ( 1.20) [ -1.62, 3.34]
Month 6	42	0.9 ( 1.20) [ -1.55, 3.30]	19	1.8 ( 1.86) [ -2.15, 5.66]
Month 9	28	-0.1 ( 1.24) [ -2.67, 2.42]	12	0.3 ( 1.10) [ -2.08, 2.77]
Month 12	25	-0.2 ( 1.31) [ -2.94, 2.45]	17	0.7 ( 1.43) [ -2.34, 3.73]
Month 18	10	3.8 ( 1.20) [ 1.09, 6.59]	8	0.5 ( 2.14) [ -4.62, 5.70]
Month 24	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	1	-2.0 ( 1.35) [ -4.72, 0.67]
End of Study	3	2.9 ( 4.79) [ -17.54, 23.36]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Tisagenlecleucel			
Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)			
Yes N=55		No N=25	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,			
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,			
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, PCS: Physical Component Score			

Tisagenlecleucel				
Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)				
Yes N=55		No N=25		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
MCS				
Month 3	40	3.4 ( 1.33) [ 0.69, 6.06]	23	-1.1 ( 1.73) [ -4.66, 2.53]
Month 6	42	0.9 ( 1.29) [ -1.71, 3.50]	19	-4.2 ( 1.64) [ -7.71, -0.79]
Month 9	28	2.4 ( 1.25) [ -0.14, 4.97]	12	-4.1 ( 1.50) [ -7.44, -0.81]
Month 12	25	1.5 ( 1.24) [ -1.01, 4.10]	17	0.3 ( 2.82) [ -5.71, 6.40]
Month 18	10	4.3 ( 2.19) [ -0.68, 9.21]	8	-0.8 ( 1.16) [ -3.50, 1.93]
Month 24	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	1	5.1 ( 2.35) [ 0.44, 9.81]
End of Study	3	1.9 ( 9.82) [ -40.58, 44.40]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,				
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,				
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, MCS: Mental Component Score				

#### 4.1.3.1.19 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2 MMRM-Analyse nach Abstammung (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.3.1.1.20 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt SF-36v2  
MMRM-Analyse nach Ethnie (ITT-Population, Datenschnitt vom  
03.08.2021)**

---



---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.3.2 FACT-Lym**

**4.1.3.2.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym  
MMRM-Analyse ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.3.2.1.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym  
MMRM-Analyse nach Alter (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.3.2.1.1.1 FACT-Lym-Subskala**

	Tisagenlecleucel			
	Age			
	< 65 years N=59		≥ 65 years N=21	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
The Lym Subscale				
Month 3	47	1.9 ( 0.99) [ -0.09, 3.90]	17	1.1 ( 1.14) [ -1.29, 3.55]
Month 6	45	1.9 ( 0.94) [ -0.05, 3.76]	16	1.3 ( 1.74) [ -2.37, 5.07]
Month 9	28	1.5 ( 0.95) [ -0.42, 3.50]	14	-1.4 ( 1.83) [ -5.33, 2.58]
Month 12	32	2.6 ( 0.85) [ 0.85, 4.29]	12	1.1 ( 0.80) [ -0.66, 2.89]

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

	Tisagenlecleucel			
	Age			
	< 65 years N=59		>= 65 years N=21	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Month 18	20	2.9 ( 1.06) [ 0.69, 5.15]	11	2.8 ( 1.12) [ 0.26, 5.25]
Month 24	6	5.3 ( 2.05) [ 0.13, 10.54]	5	2.5 ( 1.50) [ -1.63, 6.63]
End of Study	4	0.8 ( 2.10) [ -6.06, 7.63]	1	0.8 ( 1.84) [ -2.86, 4.46]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.3.2.1.1.2 FACT TOI

	Tisagenlecleucel			
	Age			
	< 65 years N=59		>= 65 years N=21	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym TOI				
Month 3	46	2.9 ( 1.68) [ -0.40, 6.24]	17	3.0 ( 2.90) [ -2.82, 8.76]
Month 6	45	2.5 ( 1.70) [ -0.82, 5.90]	16	1.2 ( 3.00) [ -4.79, 7.19]
Month 9	28	2.7 ( 2.16) [ -1.57, 6.95]	14	-3.8 ( 3.20) [ -10.15, 2.61]
Month 12	32	4.0 ( 2.02) [ 0.00, 7.96]	12	-0.2 ( 3.45) [ -7.14, 6.65]
Month 18	20	6.6 ( 2.55) [ 1.56, 11.64]	11	4.1 ( 3.61) [ -3.11, 11.29]
Month 24	6	9.0 ( 4.70) [ -0.28, 18.26]	5	7.1 ( 5.41) [ -3.72, 17.86]
End of Study	4	-1.4 ( 5.71) [ -12.68, 9.85]	1	9.2 (12.08) [ -14.89, 33.31]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index

**4.1.3.2.1.1.3 FACT-G**

	Tisagenlecleucel			
	Age			
	< 65 years N=59		>= 65 years N=21	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-G Total				
Score				
Month 3	46	3.6 ( 1.63) [ 0.39, 6.82]	17	1.0 ( 3.14) [ -5.23, 7.29]
Month 6	45	1.0 ( 1.65) [ -2.20, 4.30]	16	-3.1 ( 3.25) [ -9.60, 3.35]
Month 9	28	2.2 ( 2.09) [ -1.94, 6.31]	14	-7.1 ( 3.46) [ -14.02, -0.22]
Month 12	32	2.8 ( 1.95) [ -1.08, 6.63]	12	-3.8 ( 3.74) [ -11.28, 3.63]
Month 18	20	8.8 ( 2.47) [ 3.92, 13.68]	11	1.5 ( 3.90) [ -6.26, 9.32]
Month 24	6	6.5 ( 4.55) [ -2.52, 15.44]	5	7.0 ( 5.91) [ -4.78, 18.81]
End of Study	4	-9.1 ( 5.52) [ -20.03, 1.77]	1	9.2 (12.98) [ -16.66, 35.13]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

**4.1.3.2.1.1.4 FACT-Gesamtscore**

	Tisagenlecleucel			
	Age			
	< 65 years N=59		>= 65 years N=21	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym				
Total				
Month 3	46	5.5 ( 2.27) [ 1.01, 9.97]	17	2.1 ( 3.92) [ -5.69, 9.96]
Month 6	45	3.0 ( 2.30) [ -1.56, 7.51]	16	-1.6 ( 4.06) [ -9.73, 6.45]
Month 9	28	3.8 ( 2.91) [ -1.96, 9.53]	14	-8.5 ( 4.32) [ -17.13, 0.12]
Month 12	32	5.3 ( 2.72) [ -0.04, 10.70]	12	-2.7 ( 4.67) [ -12.00, 6.62]
Month 18	20	11.8 ( 3.44) [ 5.00, 18.60]	11	4.4 ( 4.88) [ -5.38, 14.08]
Month 24	6	11.4 ( 6.35) [ -1.16, 23.89]	5	8.9 ( 7.36) [ -5.77, 23.60]
End of Study	4	-8.3 ( 7.69) [ -23.51, 6.86]	1	10.5 (16.21) [ -21.80, 42.89]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score



#### 4.1.3.2.1.2 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach Geschlecht (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.3.2.1.2.1 FACT-Lym-Subskala

	Tisagenlecleucel			
	Gender			
	Female N=29		Male N=51	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
The Lym Subscale				
Month 3	22	0.6 ( 1.51) [ -2.57, 3.73]	42	2.2 ( 0.87) [ 0.41, 3.93]
Month 6	25	4.2 ( 1.34) [ 1.39, 6.95]	36	0.0 ( 1.04) [ -2.14, 2.08]
Month 9	18	0.0 ( 1.52) [ -3.24, 3.21]	24	1.2 ( 1.02) [ -0.95, 3.28]
Month 12	17	1.2 ( 1.30) [ -1.59, 3.94]	27	2.8 ( 0.58) [ 1.61, 4.02]
Month 18	11	3.1 ( 1.68) [ -0.64, 6.90]	20	2.8 ( 0.88) [ 0.91, 4.60]
Month 24	5	4.3 ( 2.56) [ -2.60, 11.12]	6	4.4 ( 1.26) [ 1.17, 7.55]
End of Study	2	-0.2 ( 2.06) [ -26.43, 25.94]	3	1.1 ( 2.39) [ -9.42, 11.70]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

##### 4.1.3.2.1.2.2 FACT TOI

	Tisagenlecleucel			
	Gender			
	Female N=29		Male N=51	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym TOI				
Month 3	22	0.5 ( 2.91) [ -5.52, 6.57]	41	4.1 ( 1.86) [ 0.32, 7.86]
Month 6	25	8.1 ( 2.51) [ 2.88, 13.27]	36	-2.0 ( 2.11) [ -6.29, 2.28]
Month 9	18	1.3 ( 2.67) [ -4.32, 7.00]	24	0.2 ( 2.34) [ -4.70, 5.00]
Month 12	17	1.3 ( 2.55) [ -4.10, 6.73]	27	3.8 ( 1.46) [ 0.77, 6.77]
Month 18	11	7.1 ( 1.84) [ 2.98, 11.24]	20	5.0 ( 2.43) [ -0.10, 10.07]
Month 24	5	7.4 ( 5.15) [ -6.66, 21.48]	6	9.7 ( 3.03) [ 2.03, 17.38]
End of Study	2	5.5 ( 4.51) [ -51.80, 62.76]	3	-3.2 ( 7.93) [ -37.54, 31.21]

Tisagenlecleucel			
Gender			
Female N=29		Male N=51	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,			
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,			
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index			

#### 4.1.3.2.1.2.3 FACT-G

Tisagenlecleucel				
Gender				
Female N=29		Male N=51		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-G Total				
Score				
Month 3	22	2.5 ( 2.34) [ -2.38, 7.37]	41	3.1 ( 1.64) [ -0.21, 6.42]
Month 6	25	5.5 ( 2.35) [ 0.60, 10.31]	36	-3.9 ( 2.10) [ -8.18, 0.34]
Month 9	18	0.8 ( 2.39) [ -4.24, 5.85]	24	-2.2 ( 2.82) [ -8.01, 3.65]
Month 12	17	0.9 ( 2.84) [ -5.14, 6.91]	27	0.8 ( 1.98) [ -3.22, 4.92]
Month 18	11	10.2 ( 2.57) [ 4.44, 15.94]	20	4.0 ( 2.81) [ -1.87, 9.92]
Month 24	5	7.2 ( 4.53) [ -5.13, 19.44]	6	7.3 ( 3.39) [ -1.19, 15.77]
End of Study	2	3.2 ( 7.12) [ -87.27, 93.68]	3	-11 (11.52) [ -61.14, 39.64]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.3.2.1.2.4 FACT-Gesamtscore

Tisagenlecleucel				
Gender				
Female N=29		Male N=51		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-Lym				
Total				
Month 3	22	3.0 ( 3.58) [ -4.43, 10.46]	41	5.3 ( 2.39) [ 0.50, 10.18]
Month 6	25	9.6 ( 3.22) [ 2.98, 16.29]	36	-3.9 ( 2.84) [ -9.65, 1.87]

	Tisagenlecleucel			
	Gender			
	Female N=29		Male N=51	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Month 9	18	0.9 ( 3.54) [ -6.60, 8.37]	24	-1.1 ( 3.57) [ -8.44, 6.33]
Month 12	17	2.1 ( 3.72) [ -5.80, 10.01]	27	3.6 ( 2.33) [ -1.16, 8.44]
Month 18	11	13.4 ( 2.98) [ 6.72, 20.14]	20	6.8 ( 3.38) [ -0.28, 13.88]
Month 24	5	11.0 ( 6.71) [ -7.19, 29.23]	6	11.5 ( 4.28) [ 0.84, 22.23]
End of Study	2	2.6 ( 9.69) [-120.44, 125.68]	3	-9.5 (13.97) [ -70.58, 51.68]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score

#### 4.1.3.2.1.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT- Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.3.2.1.3.1 FACT-Lym-Subskala

	Tisagenlecleucel			
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)			
	0 N=44		>=1 N=36	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
The Lym Subscale				
Month 3	36	0.6 ( 1.06) [ -1.57, 2.74]	28	3.1 ( 1.16) [ 0.74, 5.49]
Month 6	35	1.6 ( 1.07) [ -0.60, 3.75]	26	1.6 ( 1.10) [ -0.69, 3.84]
Month 9	23	0.9 ( 0.87) [ -0.93, 2.66]	19	0.1 ( 1.55) [ -3.14, 3.38]
Month 12	25	1.7 ( 0.83) [ -0.05, 3.39]	19	2.8 ( 1.08) [ 0.55, 5.09]
Month 18	17	2.4 ( 1.17) [ -0.11, 4.84]	14	4.0 ( 0.91) [ 2.01, 5.94]
Month 24	8	4.1 ( 1.57) [ 0.40, 7.76]	3	4.2 ( 2.73) [ -7.08, 15.51]
End of Study	2	-0.6 ( 3.29) [ -42.16, 40.95]	3	2.9 ( 3.12) [ -10.98, 16.74]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

**4.1.3.2.1.3.2 FACT TOI**

	Tisagenlecleucel			
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)			
	0 N=44		>=1 N=36	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym TOI				
Month 3	35	0.9 ( 2.21) [ -3.60, 5.37]	28	5.3 ( 2.34) [ 0.54, 10.13]
Month 6	35	1.0 ( 2.27) [ -3.60, 5.65]	26	3.2 ( 2.36) [ -1.69, 8.05]
Month 9	23	-0.7 ( 2.12) [ -5.08, 3.72]	19	1.9 ( 2.78) [ -3.93, 7.75]
Month 12	25	1.2 ( 1.95) [ -2.82, 5.26]	19	4.9 ( 1.84) [ 1.07, 8.81]
Month 18	17	3.7 ( 2.34) [ -1.22, 8.71]	14	9.2 ( 2.44) [ 3.90, 14.43]
Month 24	8	6.4 ( 3.38) [ -1.57, 14.29]	3	13.1 ( 6.23) [ -13.13, 39.28]
End of Study	2	-8.1 (12.33) [-164.82, 148.62]	3	8.5 ( 3.64) [ -9.07, 26.11]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index

**4.1.3.2.1.3.3 FACT-G**

	Tisagenlecleucel			
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)			
	0 N=44		>=1 N=36	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-G Total				
Score				
Month 3	35	2.9 ( 1.78) [ -0.70, 6.52]	28	3.0 ( 2.00) [ -1.06, 7.14]
Month 6	35	-1.0 ( 2.23) [ -5.56, 3.49]	26	1.1 ( 2.60) [ -4.26, 6.43]
Month 9	23	-2.4 ( 2.50) [ -7.59, 2.77]	19	1.2 ( 3.04) [ -5.17, 7.62]
Month 12	25	-0.5 ( 2.23) [ -5.07, 4.13]	19	2.8 ( 2.31) [ -2.06, 7.65]
Month 18	17	3.9 ( 3.14) [ -2.80, 10.51]	14	9.0 ( 2.84) [ 2.91, 15.14]
Month 24	8	3.8 ( 3.08) [ -3.31, 10.91]	3	13.1 ( 5.69) [ -10.42, 36.67]
End of Study	2	-18 (16.38) [-226.32, 189.93]	3	3.5 ( 4.64) [ -16.53, 23.47]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

**4.1.3.2.1.3.4 FACT-Gesamtscore**

	Tisagenlecleucel			
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)			
	0 N=44		>=1 N=36	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym				
Total				
Month 3	35	3.4 ( 2.75) [ -2.19, 8.98]	28	6.0 ( 2.89) [ 0.09, 11.94]
Month 6	35	0.7 ( 3.12) [ -5.67, 7.00]	26	2.7 ( 3.28) [ -4.07, 9.45]
Month 9	23	-1.6 ( 3.14) [ -8.12, 4.91]	19	1.4 ( 4.07) [ -7.16, 9.98]
Month 12	25	1.2 ( 2.87) [ -4.76, 7.09]	19	5.6 ( 2.81) [ -0.30, 11.52]
Month 18	17	6.3 ( 3.63) [ -1.34, 14.04]	14	13.2 ( 3.45) [ 5.76, 20.64]
Month 24	8	8.0 ( 4.41) [ -2.18, 18.22]	3	17.2 ( 7.89) [ -15.36, 49.86]
End of Study	2	-19 (19.62) [-268.14, 230.57]	3	6.2 ( 6.39) [ -22.04, 34.49]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score

**4.1.3.2.1.4 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym  
MMRM-Analyse nach Region (ITT-Population, Datenschnitt vom  
03.08.2021)**

**4.1.3.2.1.4.1 FACT-Lym-Subskala**

	Tisagenlecleucel			
	Region			
	Europe N=38		Non-Europe N=42	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
The Lym				
Subscale				
Month 3	27	1.9 ( 0.70) [ 0.46, 3.33]	37	1.5 ( 1.29) [ -1.09, 4.15]
Month 6	27	1.5 ( 1.48) [ -1.56, 4.51]	34	1.9 ( 0.93) [ 0.00, 3.79]
Month 9	21	1.1 ( 1.48) [ -2.04, 4.15]	21	0.2 ( 0.97) [ -1.86, 2.21]
Month 12	23	3.2 ( 0.73) [ 1.71, 4.74]	21	1.0 ( 1.02) [ -1.15, 3.12]
Month 18	15	3.2 ( 0.86) [ 1.32, 5.01]	16	2.7 ( 1.32) [ -0.14, 5.50]
Month 24	4	5.1 ( 2.39) [ -2.53, 12.64]	7	3.5 ( 1.56) [ -0.27, 7.17]
End of Study	3	1.5 ( 2.55) [ -9.89, 12.97]	2	-0.7 ( 2.08) [ -26.34, 24.99]

Tisagenlecleucel				
Region				
Europe N=38			Non-Europe N=42	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]		N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,				
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,				
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval				

#### 4.1.3.2.1.4.2 FACT TOI

Tisagenlecleucel				
Region				
Europe N=38			Non-Europe N=42	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]		N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym TOI				
Month 3	26	2.8 ( 1.55) [ -0.42, 5.96]	37	2.9 ( 2.51) [ -2.20, 7.98]
Month 6	27	2.4 ( 2.79) [ -3.34, 8.13]	34	1.9 ( 2.14) [ -2.42, 6.29]
Month 9	21	1.4 ( 2.60) [ -3.99, 6.87]	21	-0.2 ( 2.28) [ -5.00, 4.50]
Month 12	23	4.7 ( 1.42) [ 1.76, 7.65]	21	0.7 ( 2.34) [ -4.21, 5.58]
Month 18	15	5.7 ( 1.85) [ 1.77, 9.72]	16	5.9 ( 2.75) [ 0.08, 11.82]
Month 24	4	8.5 ( 3.39) [ -2.17, 19.08]	7	8.6 ( 4.14) [ -1.40, 18.58]
End of Study	3	-2.0 ( 8.49) [ -39.12, 35.07]	2	4.4 ( 4.11) [ -47.84, 56.71]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index

#### 4.1.3.2.1.4.3 FACT-G

Tisagenlecleucel				
Region				
Europe N=38			Non-Europe N=42	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]		N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-G Total				
Score				
Month 3	26	1.1 ( 1.54) [ -2.08, 4.28]	37	4.0 ( 1.99) [ -0.07, 7.99]
Month 6	27	0.7 ( 2.22) [ -3.87, 5.27]	34	-0.5 ( 2.41) [ -5.45, 4.35]
Month 9	21	0.0 ( 1.93) [ -4.07, 4.04]	21	-2.2 ( 3.03) [ -8.52, 4.11]

	Tisagenlecleucel			
	Region			
	Europe N=38		Non-Europe N=42	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Month 12	23	3.0 ( 1.11) [ 0.66, 5.26]	21	-1.5 ( 3.12) [ -8.01, 5.01]
Month 18	15	5.6 ( 1.83) [ 1.67, 9.52]	16	7.3 ( 3.66) [ -0.50, 15.10]
Month 24	4	5.5 ( 4.17) [ -7.64, 18.54]	7	8.7 ( 3.74) [ -0.15, 17.64]
End of Study	3	-10 (12.36) [-67.63, 47.67]	2	2.5 ( 6.78) [-83.57, 88.61]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.3.2.1.4.4 FACT-Gesamtscore

	Tisagenlecleucel			
	Region			
	Europe N=38		Non-Europe N=42	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym				
Total				
Month 3	26	3.0 ( 2.00) [ -1.10, 7.16]	37	5.5 ( 3.07) [ -0.76, 11.68]
Month 6	27	2.2 ( 3.59) [ -5.14, 9.60]	34	1.3 ( 2.95) [ -4.71, 7.29]
Month 9	21	1.1 ( 3.27) [ -5.80, 7.90]	21	-1.9 ( 3.57) [ -9.31, 5.58]
Month 12	23	6.2 ( 1.75) [ 2.55, 9.82]	21	-0.5 ( 3.69) [ -8.18, 7.23]
Month 18	15	8.8 ( 2.29) [ 3.85, 13.65]	16	10.0 ( 4.26) [ 0.90, 19.06]
Month 24	4	10.5 ( 6.15) [ -8.93, 29.87]	7	12.1 ( 5.09) [ -0.03, 24.19]
End of Study	3	-8.3 (15.02) [-78.08, 61.48]	2	1.5 ( 9.33) [-117.08, 120.11]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score

#### 4.1.3.2.1.5 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.3.2.1.5.1 FACT-Lym-Subskala

	Tisagenlecleucel			
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry			
	Low/Intermediate N=32		High N=48	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
The Lym Subscale				
Month 3	28	1.4 ( 1.48) [ -1.62, 4.44]	36	1.9 ( 0.82) [ 0.28, 3.62]
Month 6	27	1.7 ( 1.27) [ -0.88, 4.35]	34	1.6 ( 1.07) [ -0.56, 3.78]
Month 9	16	0.5 ( 1.36) [ -2.37, 3.41]	26	0.7 ( 1.15) [ -1.64, 3.11]
Month 12	21	2.4 ( 1.08) [ 0.14, 4.63]	23	2.0 ( 0.75) [ 0.45, 3.55]
Month 18	15	3.3 ( 1.44) [ 0.17, 6.37]	16	2.6 ( 0.81) [ 0.86, 4.34]
Month 24	5	3.3 ( 2.00) [ -2.02, 8.70]	6	4.8 ( 1.71) [ 0.46, 9.13]
End of Study	2	-1.0 ( 2.29) [ -25.84, 23.81]	3	0.5 ( 2.02) [ -8.10, 9.17]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

##### 4.1.3.2.1.5.2 FACT TOI

	Tisagenlecleucel			
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry			
	Low/Intermediate N=32		High N=48	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym TOI				
Month 3	27	3.2 ( 2.90) [ -2.76, 9.17]	36	2.8 ( 1.80) [ -0.84, 6.48]
Month 6	27	4.1 ( 2.24) [ -0.52, 8.70]	34	0.5 ( 2.38) [ -4.33, 5.37]
Month 9	16	0.3 ( 2.48) [ -4.97, 5.62]	26	0.9 ( 2.34) [ -3.93, 5.72]
Month 12	21	4.0 ( 2.13) [ -0.49, 8.39]	23	1.8 ( 1.61) [ -1.56, 5.14]
Month 18	15	8.1 ( 2.25) [ 3.31, 12.94]	16	3.6 ( 2.40) [ -1.52, 8.72]
Month 24	5	7.8 ( 5.60) [ -7.62, 23.26]	6	9.2 ( 2.56) [ 2.85, 15.61]
End of Study	2	-8.5 (10.14) [-135.69, 118.63]	3	3.1 ( 2.38) [ -5.60, 11.72]



Tisagenlecleucel			
Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry			
Low/Intermediate N=32		High N=48	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,			
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,			
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index			

#### 4.1.3.2.1.5.3 FACT-G

Tisagenlecleucel				
Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry				
Low/Intermediate N=32		High N=48		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-G Total				
Score				
Month 3	27	4.0 ( 2.23) [ -0.56, 8.61]	36	2.1 ( 1.65) [ -1.27, 5.44]
Month 6	27	2.3 ( 2.48) [ -2.80, 7.41]	34	-2.1 ( 2.22) [ -6.58, 2.47]
Month 9	16	-1.5 ( 2.96) [ -7.84, 4.77]	26	-0.5 ( 2.47) [ -5.54, 4.64]
Month 12	21	3.2 ( 2.39) [ -1.76, 8.19]	23	-1.1 ( 2.16) [ -5.57, 3.38]
Month 18	15	9.6 ( 2.72) [ 3.79, 15.46]	16	3.0 ( 3.20) [ -3.82, 9.84]
Month 24	5	6.2 ( 5.33) [ -8.45, 20.83]	6	8.3 ( 2.60) [ 2.03, 14.53]
End of Study	2	-17 (16.30) [-219.76, 186.67]	3	0.6 ( 4.67) [ -18.61, 19.81]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.3.2.1.5.4 FACT-Gesamtscore

Tisagenlecleucel				
Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry				
Low/Intermediate N=32		High N=48		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-Lym				
Total				
Month 3	27	5.4 ( 3.47) [ -1.71, 12.57]	36	4.0 ( 2.34) [ -0.73, 8.79]
Month 6	27	4.1 ( 3.34) [ -2.75, 10.99]	34	-0.4 ( 3.01) [ -6.55, 5.70]

Tisagenlecleucel				
Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry				
Low/Intermediate N=32			High N=48	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Month 9	16	-0.8 ( 3.84) [ -9.03, 7.34]	26	0.3 ( 3.25) [ -6.43, 6.97]
Month 12	21	5.6 ( 3.16) [ -0.99, 12.18]	23	0.9 ( 2.53) [ -4.35, 6.14]
Month 18	15	12.9 ( 3.32) [ 5.76, 20.04]	16	5.6 ( 3.71) [ -2.31, 13.51]
Month 24	5	9.2 ( 6.78) [ -9.33, 27.79]	6	13.1 ( 4.08) [ 3.02, 23.16]
End of Study	2	-18 (18.34) [-245.73, 209.72]	3	1.2 ( 5.53) [ -21.34, 23.74]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score

#### 4.1.3.2.1.6 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach histologischem Grad zu Studienbeginn (ITT- Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.3.2.1.6.1 FACT-Lym-Subskala

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.3.2.1.6.2 FACT TOI

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.3.2.1.6.3 FACT-G

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.3.2.1.6.4 FACT-Gesamtscore

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.3.2.1.7 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.3.2.1.7.1 FACT-Lym-Subskala

		Tisagenlecleucel					
		Number of prior lines of antineoplastic therapy					
		<=2 lines N=22		3-4 lines N=38		> 4 lines N=20	
		N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
The Lym							
Subscale							
Month 3	19	1.3 ( 1.94) [ -2.82, 5.33]	32	1.0 ( 0.95) [ -0.89, 2.98]	13	3.6 ( 1.39) [ 0.51, 6.75]	
Month 6	15	3.0 ( 1.44) [ -0.07, 6.11]	33	0.8 ( 1.26) [ -1.73, 3.39]	13	2.4 ( 1.52) [ -0.92, 5.76]	
Month 9	8	-0.2 ( 1.27) [ -3.22, 2.80]	24	-0.4 ( 1.31) [ -3.07, 2.34]	10	3.8 ( 1.27) [ 0.95, 6.71]	
Month 12	8	2.4 ( 0.88) [ 0.34, 4.50]	25	1.7 ( 1.01) [ -0.39, 3.79]	11	3.3 ( 1.13) [ 0.76, 5.82]	
Month 18	11	2.3 ( 1.77) [ -1.64, 6.25]	13	2.2 ( 0.70) [ 0.68, 3.74]	7	5.2 ( 1.63) [ 1.10, 9.23]	
Month 24	5	4.3 ( 1.81) [ -0.60, 9.24]	4	2.0 ( 1.86) [ -3.78, 7.74]	2	7.6 ( 4.59) [ -47.74, 62.99]	
End of Study	2	0.6 ( 4.09) [ -51.24, 52.45]	3	0.0 ( 1.43) [ -6.15, 6.05]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable

**4.1.3.2.1.7.2 FACT TOI**

		Tisagenlecleucel					
		Number of prior lines of antineoplastic therapy					
		<=2 lines N=22		3-4 lines N=38		> 4 lines N=20	
		N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym TOI							
Month 3	19	1.4 ( 3.95) [ -6.92, 9.68]	31	2.8 ( 2.10) [ -1.51, 7.08]	13	5.1 ( 2.13) [ 0.39, 9.76]	
Month 6	15	1.5 ( 3.48) [ -6.01, 8.93]	33	2.5 ( 2.41) [ -2.39, 7.42]	13	1.8 ( 3.25) [ -5.33, 8.89]	
Month 9	8	-4.0 ( 3.93) [ -13.26, 5.32]	24	-0.5 ( 2.48) [ -5.59, 4.68]	10	7.3 ( 2.26) [ 2.22, 12.45]	
Month 12	8	1.8 ( 3.85) [ -7.27, 10.80]	25	3.1 ( 1.74) [ -0.49, 6.68]	11	3.9 ( 2.76) [ -2.27, 10.08]	
Month 18	11	4.5 ( 3.76) [ -3.85, 12.90]	13	5.2 ( 1.83) [ 1.20, 9.22]	7	8.5 ( 3.32) [ 0.33, 16.60]	
Month 24	5	9.9 ( 3.84) [ -0.62, 20.34]	4	4.0 ( 5.15) [ -12.15, 20.15]	2	12.4 ( 6.50) [ -57.40, 82.23]	
End of Study	2	-8.8 (11.45) [-154.32, 136.75]	3	4.6 ( 2.69) [ -7.79, 17.04]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index

**4.1.3.2.1.7.3 FACT-G**

		Tisagenlecleucel					
		Number of prior lines of antineoplastic therapy					
		<=2 lines N=22		3-4 lines N=38		> 4 lines N=20	
		N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-G Total Score							
Month 3	19	1.4 ( 3.02) [ -4.95, 7.77]	31	4.2 ( 1.71) [ 0.67, 7.64]	13	1.8 ( 1.99) [ -2.53, 6.15]	
Month 6	15	-3.3 ( 4.22) [ -12.32, 5.79]	33	2.2 ( 2.18) [ -2.27, 6.61]	13	-1.5 ( 2.85) [ -7.66, 4.75]	
Month 9	8	-8.4 ( 5.71) [ -21.86, 5.14]	24	-1.0 ( 2.43) [ -6.09, 3.99]	10	5.0 ( 2.75) [ -1.25, 11.23]	
Month 12	8	-5.7 ( 5.55) [ -18.88, 7.45]	25	3.0 ( 1.71) [ -0.54, 6.51]	11	1.0 ( 2.49) [ -4.60, 6.54]	
Month 18	11	3.4 ( 4.74) [ -7.15, 14.02]	13	8.6 ( 2.40) [ 3.38, 13.83]	7	5.9 ( 3.70) [ -3.18, 14.99]	
Month 24	5	5.0 ( 4.44) [ -7.00, 17.03]	4	6.0 ( 4.90) [ -9.21, 21.22]	2	10.2 ( 6.70) [ -69.10, 89.60]	
End of Study	2	-14 (21.11) [-282.26, 254.14]	3	3.8 ( 3.97) [ -12.88, 20.38]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	

Tisagenlecleucel					
Number of prior lines of antineoplastic therapy					
<=2 lines N=22		3-4 lines N=38		> 4 lines N=20	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,					
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,					
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable					

#### 4.1.3.2.1.7.4 FACT-Gesamtscore

Tisagenlecleucel					
Number of prior lines of antineoplastic therapy					
<=2 lines N=22		3-4 lines N=38		> 4 lines N=20	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym					
Total					
Month 3	19 2.7 ( 4.87) [ -7.56, 12.92]	31	5.2 ( 2.50) [ 0.08, 10.29]	13	5.6 ( 2.93) [ -0.88, 12.06]
Month 6	15 -0.3 ( 5.28) [ -11.59, 11.06]	33	3.0 ( 3.14) [ -3.43, 9.35]	13	1.1 ( 3.83) [ -7.29, 9.45]
Month 9	8 -8.5 ( 6.71) [ -24.32, 7.40]	24	-1.3 ( 3.43) [ -8.39, 5.83]	10	8.6 ( 3.39) [ 0.97, 16.29]
Month 12	8 -3.3 ( 6.50) [ -18.64, 12.13]	25	4.7 ( 2.35) [ -0.12, 9.57]	11	4.3 ( 3.35) [ -3.22, 11.77]
Month 18	11 5.8 ( 5.49) [ -6.50, 18.04]	13	10.9 ( 2.80) [ 4.80, 17.00]	7	11.2 ( 4.50) [ 0.02, 22.35]
Month 24	5 9.3 ( 5.54) [ -5.52, 24.13]	4	7.8 ( 6.18) [ -11.31, 27.00]	2	16.6 (11.87) [-128.55, 161.80]
End of Study	2 -14 (24.78) [-328.86, 300.79]	3	3.3 ( 5.51) [ -19.89, 26.51]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score

#### 4.1.3.2.1.8 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.3.2.1.8.1 FACT-Lym-Subskala

	Tisagenlecleucel			
	PI3K inhibitor use			
	Naïve N=64		Pre-treated N=16	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
The Lym Subscale				
Month 3	54	1.4 ( 0.90) [ -0.42, 3.17]	10	3.2 ( 1.37) [ -0.09, 6.55]
Month 6	51	1.8 ( 0.93) [ -0.10, 3.63]	10	1.3 ( 1.87) [ -2.92, 5.53]
Month 9	36	0.6 ( 0.83) [ -1.11, 2.25]	6	0.7 ( 4.01) [ -9.60, 11.08]
Month 12	37	1.7 ( 0.72) [ 0.28, 3.21]	7	4.3 ( 1.21) [ 1.36, 7.33]
Month 18	26	3.0 ( 0.88) [ 1.21, 4.85]	5	2.4 ( 1.95) [ -4.21, 9.06]
Month 24	9	4.9 ( 1.41) [ 1.64, 8.09]	2	1.6 ( 1.95) [ -14.68, 17.98]
End of Study	5	0.6 ( 1.69) [ -4.16, 5.39]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable

##### 4.1.3.2.1.8.2 FACT TOI

	Tisagenlecleucel			
	PI3K inhibitor use			
	Naïve N=64		Pre-treated N=16	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym TOI				
Month 3	53	2.2 ( 1.82) [ -1.43, 5.90]	10	6.5 ( 2.96) [ -0.45, 13.45]
Month 6	51	1.9 ( 1.88) [ -1.84, 5.73]	10	3.1 ( 4.00) [ -5.91, 12.19]
Month 9	36	0.1 ( 1.73) [ -3.41, 3.60]	6	3.6 ( 6.84) [ -14.13, 21.40]
Month 12	37	2.0 ( 1.52) [ -1.06, 5.11]	7	6.8 ( 2.53) [ 0.55, 13.02]
Month 18	26	5.7 ( 1.87) [ 1.85, 9.56]	5	6.3 ( 3.65) [ -7.29, 19.81]
Month 24	9	10.6 ( 2.43) [ 5.05, 16.15]	2	-1.4 ( 8.43) [-100.87, 98.01]
End of Study	5	0.2 ( 4.96) [ -13.61, 13.99]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Tisagenlecleucel			
PI3K inhibitor use			
Naïve N=64		Pre-treated N=16	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,			
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,			
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index			

#### 4.1.3.2.1.8.3 FACT-G

Tisagenlecleucel				
PI3K inhibitor use				
Naïve N=64		Pre-treated N=16		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-G Total				
Score				
Month 3	53	2.4 ( 1.50) [ -0.62, 5.40]	10	5.7 ( 2.76) [ -0.53, 11.96]
Month 6	51	-0.6 ( 1.86) [ -4.38, 3.08]	10	3.0 ( 4.09) [ -6.29, 12.25]
Month 9	36	-2.0 ( 2.01) [ -6.10, 2.05]	6	6.2 ( 5.42) [ -7.74, 20.08]
Month 12	37	0.2 ( 1.82) [ -3.52, 3.87]	7	4.4 ( 3.01) [ -2.91, 11.73]
Month 18	26	5.8 ( 2.34) [ 0.98, 10.62]	5	8.7 ( 4.68) [ -5.58, 22.97]
Month 24	9	8.8 ( 2.62) [ 2.88, 14.76]	2	-1.7 ( 7.58) [ -81.52, 78.19]
End of Study	5	-5.7 ( 7.29) [ -25.98, 14.58]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable

#### 4.1.3.2.1.8.4 FACT-Gesamtscore

Tisagenlecleucel				
PI3K inhibitor use				
Naïve N=64		Pre-treated N=16		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-Lym				
Total				
Month 3	53	3.7 ( 2.27) [ -0.81, 8.29]	10	9.0 ( 3.64) [ 0.62, 17.42]
Month 6	51	1.2 ( 2.49) [ -3.85, 6.17]	10	4.3 ( 5.79) [ -8.76, 17.41]

	Tisagenlecleucel			
	PI3K inhibitor use			
	Naïve N=64		Pre-treated N=16	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Month 9	36	-1.4 ( 2.53) [ -6.55, 3.72]	6	7.0 ( 8.92) [ -16.03, 29.95]
Month 12	37	1.9 ( 2.26) [ -2.63, 6.52]	7	8.8 ( 3.68) [ -0.11, 17.79]
Month 18	26	8.9 ( 2.71) [ 3.32, 14.47]	5	11.0 ( 6.02) [ -8.05, 29.97]
Month 24	9	13.4 ( 3.67) [ 5.05, 21.75]	2	-0.6 ( 9.32) [ -93.44, 92.19]
End of Study	5	-5.0 ( 8.54) [ -28.81, 18.73]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score

#### 4.1.3.2.1.9 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach vorheriger HSCT (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.3.2.1.9.1 FACT-Lym-Subskala

	Tisagenlecleucel							
	Prior HSCT therapy							
	Yes N=31		Relapsed <=12 months N=13		Relapsed >12 months N=18		No N=49	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
The Lym Subscale								
Month 3	23	0.3 ( 1.11) [ -1.86, 2.54]	12	-2.6 ( 1.62) [ -5.87, 0.70]	11	3.2 ( 1.46) [ 0.28, 6.15]	41	2.5 ( 0.91) [ 0.69, 4.30]
Month 6	22	1.3 ( 1.13) [ -0.97, 3.53]	11	-1.3 ( 1.69) [ -4.69, 2.17]	11	3.7 ( 1.46) [ 0.74, 6.62]	39	2.0 ( 0.94) [ 0.14, 3.85]
Month 9	20	0.8 ( 1.19) [ -1.60, 3.13]	8	-0.7 ( 1.98) [ -4.72, 3.33]	12	1.9 ( 1.40) [ -0.92, 4.72]	22	0.2 ( 1.25) [ -2.27, 2.65]
Month 12	18	2.4 ( 1.25) [ -0.04, 4.93]	7	-0.2 ( 2.12) [ -4.46, 4.15]	11	4.2 ( 1.46) [ 1.30, 7.17]	26	1.9 ( 1.15) [ -0.41, 4.13]
Month 18	8	3.2 ( 1.88) [ -0.58, 6.89]	2	-2.9 ( 4.05) [ -11.12, 5.32]	6	5.6 ( 1.97) [ 1.65, 9.59]	23	3.0 ( 1.22) [ 0.56, 5.38]
Month 24	5	4.9 ( 2.40) [ 0.17, 9.70]	1	0.5 ( 5.62) [ -10.86, 11.95]	4	6.1 ( 2.48) [ 1.07, 11.06]	6	3.6 ( 2.41) [ -1.18, 8.35]
End of Study	3	-1.7 ( 3.07) [ -7.82, 4.38]	2	-1.6 ( 3.97) [ -9.68, 6.44]	1	-3.2 ( 4.84) [ -12.97, 6.49]	2	4.2 ( 4.16) [ -3.98, 12.48]



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

Tisagenlecleucel							
Prior HSCT therapy							
Yes N=31		Relapsed ≤12 months N=13		Relapsed >12 months N=18		No N=49	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.3.2.1.9.2 FACT TOI

Tisagenlecleucel							
Prior HSCT therapy							
Yes N=31		Relapsed ≤12 months N=13		Relapsed >12 months N=18		No N=49	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]

FACT-  
Lym  
TOI

Month 3	23	-0.2 ( 2.21) [-4.62, 4.14]	12	-5.1 ( 3.28) [-11.77, 1.54]	11	4.4 ( 2.81) [-1.20, 10.09]	40	4.8 ( 1.92) [ 0.96, 8.56]
Month 6	22	-0.4 ( 2.25) [-4.84, 4.09]	11	-3.5 ( 3.43) [-10.45, 3.47]	11	2.6 ( 2.80) [-2.98, 8.27]	39	3.6 ( 1.95) [-0.22, 7.49]
Month 9	20	-0.4 ( 2.36) [-5.11, 4.28]	8	-3.8 ( 4.01) [-11.93, 4.37]	12	2.2 ( 2.69) [-3.21, 7.60]	22	1.2 ( 2.59) [-3.95, 6.30]
Month 12	18	3.3 ( 2.49) [-1.62, 8.27]	7	-3.1 ( 4.31) [-11.85, 5.63]	11	7.6 ( 2.79) [ 2.03, 13.26]	26	2.3 ( 2.39) [-2.39, 7.05]
Month 18	8	4.8 ( 3.74) [-2.61, 12.25]	2	-7.9 ( 8.32) [-24.74, 9.02]	6	9.5 ( 3.78) [ 1.87, 17.06]	23	6.5 ( 2.54) [ 1.50, 11.52]
Month 24	5	7.0 ( 4.78) [-2.48, 16.51]	1	-1.1 (11.42) [-24.31, 22.05]	4	9.0 ( 4.75) [-0.59, 18.51]	6	9.2 ( 5.00) [-0.72, 19.06]
End of Study	3	-6.2 ( 6.12) [-18.31, 6.00]	2	-0.2 ( 8.23) [-16.90, 16.51]	1	-19 ( 9.26) [-37.60, 0.37]	2	9.3 ( 8.72) [-7.90, 26.58]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index

## 4.1.3.2.1.9.3 FACT-G

		Tisagenlecleucel							
		Prior HSCT therapy							
		Yes N=31		Relapsed <=12 months N=13		Relapsed >12 months N=18		No N=49	
		N* LS Mean (SE) [95% CI]		N* LS Mean (SE) [95% CI]		N* LS Mean (SE) [95% CI]		N* LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-G Total									
Score									
Month 3	23	-0.5 ( 2.11) [ -4.67, 3.70]	12	-3.4 ( 2.70) [ -8.91, 2.07]	11	2.5 ( 2.92) [ -3.41, 8.35]	40	4.6 ( 1.97) [ 0.74, 8.53]	
Month 6	22	-3.1 ( 2.15) [ -7.41, 1.13]	11	-5.8 ( 2.82) [ -11.56, -0.09]	11	-0.3 ( 2.92) [ -6.21, 5.52]	39	1.8 ( 2.00) [ -2.17, 5.72]	
Month 9	20	-2.1 ( 2.26) [ -6.61, 2.36]	8	-6.2 ( 3.32) [ -12.92, 0.54]	12	0.8 ( 2.80) [ -4.82, 6.43]	22	0.2 ( 2.66) [ -5.00, 5.50]	
Month 12	18	1.5 ( 2.38) [ -3.22, 6.23]	7	-5.6 ( 3.56) [ -12.86, 1.61]	11	6.0 ( 2.90) [ 0.21, 11.87]	26	0.8 ( 2.45) [ -4.00, 5.67]	
Month 18	8	3.6 ( 3.57) [ -3.46, 10.72]	2	-3.1 ( 7.14) [ -17.61, 11.38]	6	5.6 ( 3.92) [ -2.28, 13.50]	23	7.8 ( 2.60) [ 2.63, 12.90]	
Month 24	5	3.5 ( 4.60) [ -5.63, 12.64]	1	-2.5 ( 9.60) [ -22.03, 16.94]	4	4.9 ( 4.93) [ -5.05, 14.79]	6	8.4 ( 5.14) [ -1.75, 18.55]	
End of Study	3	-16 ( 5.87) [ -27.64, -4.31]	2	-6.1 ( 6.92) [ -20.20, 7.92]	1	-35 ( 9.62) [ -53.93, -15.26]	2	5.2 ( 8.88) [ -12.35, 22.75]	

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

## 4.1.3.2.1.9.4 FACT-Gesamtscore

		Tisagenlecleucel							
		Prior HSCT therapy							
		Yes N=31		Relapsed <=12 months N=13		Relapsed >12 months N=18		No N=49	
		N* LS Mean (SE) [95% CI]		N* LS Mean (SE) [95% CI]		N* LS Mean (SE) [95% CI]		N* LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-Lym Total									
Month 3	23	-0.2 ( 2.97) [ -6.08, 5.74]	12	-6.0 ( 3.82) [ -13.79, 1.73]	11	5.7 ( 4.08) [ -2.46, 13.95]	40	7.1 ( 2.60) [ 2.00, 12.27]	
Month 6	22	-1.9 ( 3.03) [ -7.91, 4.14]	11	-7.1 ( 3.99) [ -15.19, 1.03]	11	3.4 ( 4.08) [ -4.79, 11.62]	39	3.8 ( 2.64) [ -1.38, 9.03]	

Tisagenlecleucel												
Prior HSCT therapy												
		Yes N=31			Relapsed <=12 months N=13			Relapsed >12 months N=18			No N=49	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]		N*	LS Mean (SE) [95% CI]		N*	LS Mean (SE) [95% CI]		N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
Month 9	20	-1.3 ( 3.19) [-7.59, 5.08]	8	-6.9 ( 4.69) [-16.40, 2.63]	12	2.9 ( 3.92) [-4.98, 10.78]	22	0.5 ( 3.50) [-6.38, 7.47]				
Month 12	18	3.9 ( 3.36) [-2.73, 10.61]	7	-5.8 ( 5.03) [-16.03, 4.38]	11	10.3 ( 4.06) [ 2.14, 18.48]	26	2.6 ( 3.23) [-3.72, 9.02]				
Month 18	8	6.9 ( 5.04) [-3.10, 16.94]	2	-5.8 (10.08) [-26.25, 14.67]	6	11.2 ( 5.50) [ 0.13, 22.24]	23	10.8 ( 3.43) [ 3.99, 17.53]				
Month 24	5	8.1 ( 6.49) [-4.83, 20.95]	1	-2.0 (13.50) [-29.39, 25.43]	4	10.0 ( 6.93) [-3.92, 23.95]	6	11.6 ( 6.78) [-1.83, 24.97]				
End of Study	3	-18 ( 8.27) [-34.12, -1.25]	2	-7.7 ( 9.68) [-27.33, 11.97]	1	-38 (13.48) [-65.27, -11.08]	2	10.2 (11.72) [-12.96, 33.34]				

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score

#### 4.1.3.2.1.10 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.3.2.1.10.1 FACT-Lym-Subskala

Tisagenlecleucel					
Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy					
Refractory N=59			Relapsed N=16		
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
The Lym Subscale					
Month 3	47	2.2 ( 0.91) [ 0.37, 4.01]	14	1.0 ( 1.87) [ -3.02, 5.05]	
Month 6	48	2.2 ( 0.89) [ 0.40, 3.99]	10	1.0 ( 2.48) [ -4.71, 6.68]	
Month 9	29	0.7 ( 1.05) [ -1.43, 2.87]	11	0.5 ( 1.89) [ -3.73, 4.71]	
Month 12	33	2.0 ( 0.79) [ 0.42, 3.63]	10	3.1 ( 1.06) [ 0.65, 5.49]	
Month 18	24	3.1 ( 0.94) [ 1.13, 5.02]	6	3.7 ( 1.06) [ 0.96, 6.47]	
Month 24	5	3.8 ( 2.00) [ -1.67, 9.23]	6	4.1 ( 1.76) [ -0.38, 8.65]	
End of Study	3	3.2 ( 1.26) [ -3.46, 9.96]	2	-3.6 ( 0.23) [ -6.59, -0.70]	

Tisagenlecleucel				
Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy				
Refractory N=59			Relapsed N=16	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]		N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,				
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,				
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval				

#### 4.1.3.2.1.10.2 FACT TOI

Tisagenlecleucel				
Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy				
Refractory N=59			Relapsed N=16	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]		N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym TOI				
Month 3	46	4.0 ( 1.91) [ 0.17, 7.87]	14	1.6 ( 3.17) [ -5.26, 8.46]
Month 6	48	3.6 ( 1.84) [ -0.09, 7.31]	10	0.0 ( 3.37) [ -7.61, 7.69]
Month 9	29	1.4 ( 1.96) [ -2.65, 5.39]	11	-0.5 ( 3.06) [ -7.31, 6.36]
Month 12	33	2.7 ( 1.67) [ -0.66, 6.14]	10	4.6 ( 1.85) [ 0.40, 8.80]
Month 18	24	6.8 ( 2.01) [ 2.60, 10.93]	6	5.8 ( 0.77) [ 3.69, 7.83]
Month 24	5	10.0 ( 5.57) [ -5.42, 25.36]	6	5.2 ( 2.84) [ -2.07, 12.50]
End of Study	3	6.8 ( 1.47) [ 0.11, 13.48]	2	-11 ( 8.79) [-122.87, 100.42]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,				
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,				
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index				

#### 4.1.3.2.1.10.3 FACT-G

Tisagenlecleucel				
Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy				
Refractory N=59			Relapsed N=16	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]		N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-G Total				
Score				
Month 3	46	4.0 ( 1.60) [ 0.74, 7.19]	14	1.3 ( 2.45) [ -3.99, 6.59]
Month 6	48	1.3 ( 1.84) [ -2.40, 5.02]	10	-3.9 ( 3.50) [-11.98, 4.10]
Month 9	29	0.1 ( 2.10) [ -4.21, 4.39]	11	-3.9 ( 3.30) [-11.34, 3.57]

Tisagenlecleucel				
Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy				
Refractory N=59			Relapsed N=16	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Month 12	33	0.8 ( 1.98) [ -3.20, 4.86]	10	2.3 ( 2.85) [ -4.21, 8.80]
Month 18	24	7.3 ( 2.63) [ 1.89, 12.76]	6	4.5 ( 2.47) [ -2.37, 11.37]
Month 24	5	9.2 ( 4.98) [ -4.40, 22.83]	6	2.9 ( 3.06) [ -4.79, 10.68]
End of Study	3	3.7 ( 3.61) [ -11.89, 19.24]	2	-22 (12.52) [-181.40, 136.68]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.3.2.1.10.4 FACT-Gesamtscore

Tisagenlecleucel				
Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy				
Refractory N=59			Relapsed N=16	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym				
Total				
Month 3	46	6.1 ( 2.33) [ 1.46, 10.84]	14	2.3 ( 4.18) [ -6.74, 11.32]
Month 6	48	3.5 ( 2.48) [ -1.45, 8.53]	10	-3.1 ( 5.31) [ -15.28, 9.01]
Month 9	29	0.9 ( 2.77) [ -4.80, 6.56]	11	-3.5 ( 4.90) [ -14.47, 7.55]
Month 12	33	2.8 ( 2.49) [ -2.22, 7.91]	10	5.3 ( 3.09) [ -1.73, 12.26]
Month 18	24	10.5 ( 3.05) [ 4.14, 16.77]	6	8.3 ( 1.93) [ 2.91, 13.66]
Month 24	5	12.6 ( 6.69) [ -5.69, 30.99]	6	7.5 ( 4.45) [ -3.87, 18.82]
End of Study	3	7.1 ( 2.76) [ -4.82, 19.08]	2	-25 (13.26) [-193.48, 142.67]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score

#### 4.1.3.2.1.11 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20- Antikörper (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.3.2.1.11.1 FACT-Lym-Subskala

Tisagenlecleucel				
Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy				
Yes N=50			No N=29	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
The Lym Subscale				
Month 3	40	1.3 ( 1.06) [ -0.82, 3.48]	24	2.2 ( 1.12) [ -0.14, 4.48]
Month 6	39	1.6 ( 1.06) [ -0.56, 3.74]	22	1.8 ( 1.25) [ -0.80, 4.40]
Month 9	25	-0.5 ( 1.24) [ -3.11, 2.03]	17	2.4 ( 1.20) [ -0.18, 4.89]
Month 12	24	1.0 ( 0.86) [ -0.73, 2.82]	20	3.7 ( 0.98) [ 1.60, 5.71]
Month 18	19	2.1 ( 1.20) [ -0.39, 4.65]	12	4.2 ( 0.73) [ 2.60, 5.82]
Month 24	7	3.6 ( 1.33) [ 0.45, 6.81]	4	5.0 ( 2.85) [ -3.96, 13.92]
End of Study	3	1.1 ( 2.39) [ -9.59, 11.86]	2	-0.3 ( 2.16) [ -27.81, 27.18]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

##### 4.1.3.2.1.11.2 FACT TOI

Tisagenlecleucel				
Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy				
Yes N=50			No N=29	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym TOI				
Month 3	39	1.8 ( 2.20) [ -2.62, 6.30]	24	4.5 ( 2.24) [ -0.11, 9.14]
Month 6	39	2.2 ( 2.30) [ -2.42, 6.88]	22	1.8 ( 2.36) [ -3.10, 6.72]
Month 9	25	-2.3 ( 2.57) [ -7.65, 2.97]	17	5.0 ( 1.88) [ 1.03, 9.00]
Month 12	24	0.3 ( 2.01) [ -3.92, 4.43]	20	6.1 ( 1.60) [ 2.74, 9.46]
Month 18	19	4.0 ( 2.49) [ -1.22, 9.23]	12	8.7 ( 1.74) [ 4.87, 12.55]
Month 24	7	9.5 ( 2.63) [ 3.22, 15.80]	4	6.1 ( 6.41) [ -14.13, 26.25]
End of Study	3	-3.1 ( 8.09) [ -37.94, 31.67]	2	5.7 ( 4.88) [ -56.40, 67.70]

Tisagenlecleucel			
Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy			
Yes N=50		No N=29	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,			
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,			
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index			

#### 4.1.3.2.1.11.3 FACT-G

Tisagenlecleucel				
Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy				
Yes N=50		No N=29		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-G Total				
Score				
Month 3	39	1.2 ( 1.88) [ -2.62, 5.00]	24	5.8 ( 1.73) [ 2.24, 9.41]
Month 6	39	-0.1 ( 2.26) [ -4.66, 4.50]	22	0.3 ( 2.31) [ -4.53, 5.09]
Month 9	25	-3.7 ( 2.54) [ -8.93, 1.57]	17	3.2 ( 2.07) [ -1.22, 7.58]
Month 12	24	-2.1 ( 2.37) [ -6.96, 2.84]	20	4.1 ( 1.71) [ 0.50, 7.65]
Month 18	19	4.1 ( 2.95) [ -2.07, 10.33]	12	9.4 ( 2.42) [ 4.09, 14.74]
Month 24	7	6.3 ( 2.92) [ -0.63, 13.23]	4	7.2 ( 5.77) [ -10.87, 25.27]
End of Study	3	-10 (12.23) [ -63.62, 43.12]	2	3.4 ( 6.64) [ -80.93, 87.74]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.3.2.1.11.4 FACT-Gesamtscore

Tisagenlecleucel			
Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy			
Yes N=50		No N=29	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym			
Total			

Tisagenlecleucel				
Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy				
		Yes N=50	No N=29	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Month 3	39	2.6 ( 2.84) [ -3.21, 8.31]	24	7.9 ( 2.57) [ 2.55, 13.19]
Month 6	39	1.6 ( 3.12) [ -4.70, 7.94]	22	2.0 ( 3.18) [ -4.63, 8.60]
Month 9	25	-4.3 ( 3.45) [ -11.40, 2.86]	17	5.7 ( 2.77) [ -0.17, 11.56]
Month 12	24	-1.1 ( 2.89) [ -7.05, 4.93]	20	7.9 ( 2.28) [ 3.09, 12.64]
Month 18	19	6.3 ( 3.53) [ -1.12, 13.73]	12	13.8 ( 2.66) [ 7.95, 19.64]
Month 24	7	9.6 ( 3.78) [ 0.67, 18.58]	4	11.8 ( 8.52) [ -14.99, 38.55]
End of Study	3	-8.8 (14.85) [ -73.25, 55.60]	2	2.6 ( 9.56) [ -118.90, 124.14]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score

#### 4.1.3.2.1.12 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse zu *Bulky Disease* zu Baseline (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.3.2.1.12.1 FACT-Lym-Subskala

Tisagenlecleucel				
Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)				
		Yes N=51	No N=29	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
The Lym Subscale				
Month 3	38	2.1 ( 0.90) [ 0.29, 3.93]	26	1.0 ( 1.48) [ -2.04, 4.06]
Month 6	38	1.2 ( 1.15) [ -1.13, 3.51]	23	2.7 ( 1.11) [ 0.36, 4.95]
Month 9	27	0.5 ( 1.23) [ -2.03, 3.02]	15	1.0 ( 1.07) [ -1.34, 3.26]
Month 12	25	3.1 ( 0.89) [ 1.25, 4.93]	19	0.9 ( 0.90) [ -1.02, 2.75]
Month 18	16	3.3 ( 0.75) [ 1.70, 4.91]	15	2.4 ( 1.46) [ -0.68, 5.57]
Month 24	5	5.1 ( 2.13) [ -0.74, 10.96]	6	2.9 ( 1.65) [ -1.22, 7.07]
End of Study	4	1.9 ( 1.86) [ -4.21, 8.05]	1	-3.6 ( 1.59) [ -6.74, -0.42]



Tisagenlecleucel			
Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)			
Yes N=51		No N=29	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,			
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,			
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval			

#### 4.1.3.2.1.12.2 FACT TOI

Tisagenlecleucel				
Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)				
Yes N=51		No N=29		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-Lym TOI				
Month 3	38	2.6 ( 1.85) [ -1.09, 6.22]	25	3.4 ( 2.27) [ -1.12, 7.88]
Month 6	38	0.5 ( 1.85) [ -3.18, 4.14]	23	5.0 ( 2.36) [ 0.36, 9.74]
Month 9	27	0.5 ( 2.20) [ -3.85, 4.84]	15	0.4 ( 2.94) [ -5.47, 6.19]
Month 12	25	4.6 ( 2.28) [ 0.10, 9.11]	19	0.4 ( 2.60) [ -4.73, 5.60]
Month 18	16	6.5 ( 2.86) [ 0.86, 12.14]	15	5.0 ( 2.93) [ -0.78, 10.84]
Month 24	5	8.5 ( 5.15) [ -1.71, 18.67]	6	8.3 ( 4.66) [ -0.90, 17.59]
End of Study	4	5.9 ( 5.71) [ -5.40, 17.17]	1	-19 (11.33) [ -41.21, 3.79]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index

#### 4.1.3.2.1.12.3 FACT-G

Tisagenlecleucel			
Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)			
Yes N=51		No N=29	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-G Total			

Tisagenlecleucel				
Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)				
		Yes N=51	No N=29	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Score				
Month 3	38	0.8 ( 1.62) [ -2.44, 3.98]	25	5.8 ( 2.51) [ 0.81, 10.79]
Month 6	38	-1.7 ( 1.62) [ -4.92, 1.50]	23	3.1 ( 2.62) [ -2.14, 8.27]
Month 9	27	-0.5 ( 1.92) [ -4.34, 3.26]	15	-2.5 ( 3.26) [ -8.98, 3.96]
Month 12	25	1.6 ( 2.00) [ -2.34, 5.56]	19	0.0 ( 2.88) [ -5.69, 5.76]
Month 18	16	5.6 ( 2.50) [ 0.63, 10.52]	15	7.5 ( 3.25) [ 1.01, 13.90]
Month 24	5	5.6 ( 4.53) [ -3.33, 14.57]	6	8.6 ( 5.19) [ -1.72, 18.89]
End of Study	4	1.7 ( 5.00) [ -8.18, 11.57]	1	-32 (12.58) [ -56.80, -6.87]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.3.2.1.12.4 FACT-Gesamtscore

Tisagenlecleucel				
Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)				
		Yes N=51	No N=29	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym				
Total				
Month 3	38	2.9 ( 2.21) [ -1.56, 7.41]	25	6.8 ( 3.59) [ -0.56, 14.25]
Month 6	38	-0.5 ( 2.94) [ -6.40, 5.50]	23	5.7 ( 3.26) [ -1.09, 12.44]
Month 9	27	-0.2 ( 3.03) [ -6.39, 6.06]	15	-1.5 ( 3.88) [ -9.82, 6.77]
Month 12	25	4.7 ( 2.30) [ -0.09, 9.42]	19	0.9 ( 3.42) [ -6.23, 8.13]
Month 18	16	8.9 ( 2.20) [ 4.21, 13.58]	15	9.9 ( 4.31) [ 0.66, 19.14]
Month 24	5	10.5 ( 5.19) [ -3.61, 24.61]	6	11.6 ( 5.77) [ -2.77, 26.00]
End of Study	4	3.8 ( 5.97) [ -16.14, 23.66]	1	-36 ( 6.34) [ -48.10, -22.95]

Tisagenlecleucel			
Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)			
Yes N=51		No N=29	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,			
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,			
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score			

#### 4.1.3.2.1.13 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach *Bridging Therapy* (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.3.2.1.13.1 FACT-Lym-Subskala

Tisagenlecleucel				
Bridging therapy				
Yes N=38		No N=42		
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
The Lym				
Subscale				
Month 3	30	0.5 ( 1.34) [ -2.21, 3.27]	34	2.6 ( 0.92) [ 0.75, 4.52]
Month 6	27	2.4 ( 1.29) [ -0.29, 5.02]	34	1.3 ( 1.10) [ -0.98, 3.50]
Month 9	20	-0.2 ( 1.37) [ -3.04, 2.67]	22	1.3 ( 1.11) [ -1.03, 3.60]
Month 12	22	1.8 ( 1.07) [ -0.46, 3.99]	22	2.4 ( 0.75) [ 0.88, 4.01]
Month 18	8	3.5 ( 0.64) [ 1.81, 5.28]	23	2.8 ( 1.03) [ 0.66, 4.93]
Month 24	2	6.7 ( 0.60) [ 5.08, 8.35]	9	3.4 ( 1.47) [ 0.05, 6.77]
End of Study	2	4.1 ( 2.91) [ -30.92, 39.15]	3	-1.3 ( 1.61) [ -8.07, 5.47]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,				
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,				
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval				

**4.1.3.2.1.13.2 ACT TOI**

	Tisagenlecleucel			
	Bridging therapy			
	Yes N=38		No N=42	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym TOI				
Month 3	30	0.7 ( 2.24) [ -3.71, 5.16]	33	4.8 ( 1.91) [ 1.05, 8.61]
Month 6	27	3.2 ( 2.37) [ -1.54, 7.85]	34	1.3 ( 1.88) [ -2.45, 5.00]
Month 9	20	-1.0 ( 2.74) [ -6.42, 4.46]	22	2.0 ( 2.34) [ -2.60, 6.67]
Month 12	22	3.0 ( 2.62) [ -2.22, 8.16]	22	2.6 ( 2.34) [ -2.05, 7.21]
Month 18	8	7.0 ( 4.33) [ -1.62, 15.56]	23	5.6 ( 2.29) [ 1.03, 10.10]
Month 24	2	13.3 ( 8.80) [ -4.11, 30.77]	9	7.5 ( 3.70) [ 0.15, 14.77]
End of Study	2	7.4 ( 8.97) [ -10.37, 25.23]	3	-4.7 ( 6.38) [ -17.34, 7.88]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index

**4.1.3.2.1.13.3 FACT-G**

	Tisagenlecleucel			
	Bridging therapy			
	Yes N=38		No N=42	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-G Total				
Score				
Month 3	30	0.6 ( 2.15) [ -3.84, 4.96]	33	4.8 ( 1.62) [ 1.51, 8.10]
Month 6	27	0.9 ( 2.41) [ -4.06, 5.87]	34	-0.7 ( 2.38) [ -5.51, 4.19]
Month 9	20	-1.9 ( 2.30) [ -6.70, 2.91]	22	-0.1 ( 2.98) [ -6.26, 6.15]
Month 12	22	-0.4 ( 2.02) [ -4.58, 3.81]	22	1.9 ( 2.40) [ -3.09, 6.91]
Month 18	8	4.5 ( 1.69) [ 0.45, 8.51]	23	6.9 ( 2.75) [ 1.24, 12.65]
Month 24	2	7.7 ( 1.67) [ 3.70, 11.73]	9	6.7 ( 3.18) [ -0.49, 13.98]
End of Study	2	8.5 ( 3.00) [ -22.25, 39.23]	3	-12 (10.38) [ -56.33, 32.12]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

**4.1.3.2.1.13.4 FACT-Gesamtscore**

	Tisagenlecleucel			
	Bridging therapy			
	Yes N=38		No N=42	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym				
Total				
Month 3	30	1.2 ( 2.82) [ -4.41, 6.79]	33	7.5 ( 2.75) [ 2.02, 12.88]
Month 6	27	3.1 ( 2.99) [ -2.85, 9.00]	34	0.6 ( 2.71) [ -4.71, 6.00]
Month 9	20	-2.1 ( 3.46) [ -8.96, 4.75]	22	1.4 ( 3.37) [ -5.31, 8.02]
Month 12	22	1.5 ( 3.30) [ -5.03, 8.06]	22	4.4 ( 3.37) [ -2.23, 11.09]
Month 18	8	8.0 ( 5.46) [ -2.82, 18.86]	23	9.8 ( 3.29) [ 3.34, 16.36]
Month 24	2	16.1 (11.13) [ -5.95, 38.20]	9	9.8 ( 5.33) [ -0.79, 20.30]
End of Study	2	10.8 (11.19) [ -11.41, 32.98]	3	-14 ( 9.17) [ -32.12, 4.14]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score

**4.1.3.2.1.14 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym  
MMRM-Analyse nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.3.2.1.14.1 FACT-Lym-Subskala**

	Tisagenlecleucel			
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry			
	<=ULN N=47		>ULN N=33	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
The Lym				
Subscale				
Month 3	38	2.2 ( 1.13) [ -0.07, 4.53]	26	0.8 ( 1.06) [ -1.34, 3.02]
Month 6	34	1.2 ( 1.10) [ -1.06, 3.43]	27	2.3 ( 1.26) [ -0.25, 4.94]
Month 9	26	1.4 ( 1.03) [ -0.71, 3.54]	16	-0.7 ( 1.57) [ -4.03, 2.68]
Month 12	27	2.7 ( 0.94) [ 0.80, 4.64]	17	1.3 ( 0.77) [ -0.37, 2.90]
Month 18	19	3.2 ( 1.18) [ 0.69, 5.67]	12	2.6 ( 0.84) [ 0.71, 4.45]
Month 24	7	4.2 ( 1.79) [ -0.17, 8.51]	4	3.9 ( 1.93) [ -1.88, 9.74]
End of Study	2	-0.5 ( 2.55) [ -29.81, 28.76]	3	1.3 ( 2.64) [ -10.17, 12.82]

Tisagenlecleucel			
Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry			
<=ULN N=47		>ULN N=33	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,			
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,			
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval			

#### 4.1.3.2.1.14.2 FACT TOI

Tisagenlecleucel				
Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry				
<=ULN N=47		>ULN N=33		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-Lym TOI				
Month 3	37	4.7 ( 2.20) [ 0.26, 9.18]	26	0.2 ( 2.32) [ -4.54, 5.03]
Month 6	34	1.7 ( 2.24) [ -2.89, 6.22]	27	2.6 ( 2.61) [ -2.75, 8.01]
Month 9	26	2.5 ( 2.07) [ -1.72, 6.79]	16	-2.4 ( 3.10) [ -9.04, 4.21]
Month 12	27	4.8 ( 1.78) [ 1.19, 8.50]	17	-0.4 ( 1.94) [ -4.49, 3.76]
Month 18	19	7.6 ( 1.99) [ 3.43, 11.78]	12	3.2 ( 2.99) [ -3.42, 9.76]
Month 24	7	8.3 ( 4.25) [ -2.06, 18.66]	4	8.4 ( 2.70) [ 1.27, 15.55]
End of Study	2	-7.1 (10.93) [-145.98, 131.87]	3	4.8 ( 3.32) [ -9.87, 19.38]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index

#### 4.1.3.2.1.14.3 FACT-G

Tisagenlecleucel				
Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry				
<=ULN N=47		>ULN N=33		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-G Total				
Score				
Month 3	37	5.2 ( 1.81) [ 1.52, 8.85]	26	-0.1 ( 1.76) [ -3.72, 3.53]
Month 6	34	0.7 ( 2.22) [ -3.78, 5.27]	27	-0.9 ( 2.65) [ -6.39, 4.50]
Month 9	26	0.9 ( 2.32) [ -3.87, 5.68]	16	-3.8 ( 3.18) [ -10.56, 3.02]

Tisagenlecleucel					
Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry					
		<=ULN N=47		>ULN N=33	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
Month 12	27	3.4 ( 1.74) [ -0.14, 7.01]	17	-3.5 ( 2.78) [ -9.40, 2.39]	
Month 18	19	8.4 ( 2.25) [ 3.67, 13.14]	12	2.5 ( 4.17) [ -6.72, 11.67]	
Month 24	7	7.2 ( 4.06) [ -2.69, 17.04]	4	5.0 ( 1.99) [ 0.77, 9.22]	
End of Study	2	-15 (17.06) [-228.05, 198.91]	3	2.7 ( 6.07) [ -22.44, 27.87]	

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.3.2.1.14.4 FACT-Gesamtscore

Tisagenlecleucel					
Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry					
		<=ULN N=47		>ULN N=33	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-Lym					
Total					
Month 3	37	7.3 ( 2.75) [ 1.76, 12.92]	26	0.7 ( 2.66) [ -4.76, 6.20]	
Month 6	34	2.0 ( 3.03) [ -4.20, 8.14]	27	1.5 ( 3.59) [ -5.91, 8.85]	
Month 9	26	2.4 ( 3.06) [ -3.85, 8.74]	16	-4.4 ( 4.16) [ -13.32, 4.42]	
Month 12	27	6.2 ( 2.42) [ 1.24, 11.21]	17	-2.3 ( 3.15) [ -8.97, 4.42]	
Month 18	19	11.7 ( 2.74) [ 5.97, 17.48]	12	5.0 ( 4.70) [ -5.34, 15.34]	
Month 24	7	11.0 ( 5.53) [ -2.40, 24.50]	4	8.7 ( 3.68) [ -0.44, 17.84]	
End of Study	2	-16 (19.39) [-258.27, 227.08]	3	4.4 ( 8.15) [ -30.76, 39.56]	

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score

#### 4.1.3.2.1.15 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.3.2.1.15.1 FACT-Lym-Subskala

	Tisagenlecleucel			
	R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)			
	Naïve N=68		Pre-treated N=12	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
The Lym Subscale				
Month 3	56	1.6 ( 0.84) [ -0.09, 3.28]	8	2.2 ( 2.48) [ -4.29, 8.64]
Month 6	54	2.0 ( 0.89) [ 0.21, 3.76]	7	-0.9 ( 1.94) [ -5.63, 3.86]
Month 9	36	0.6 ( 0.91) [ -1.20, 2.49]	6	0.5 ( 3.09) [ -7.52, 8.59]
Month 12	37	2.2 ( 0.62) [ 0.97, 3.48]	7	2.2 ( 2.51) [ -3.91, 8.33]
Month 18	26	3.1 ( 0.88) [ 1.24, 4.86]	5	2.4 ( 1.60) [ -2.56, 7.41]
Month 24	11	4.1 ( 1.26) [ 1.31, 6.90]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	5	0.4 ( 1.63) [ -4.14, 5.03]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable

##### 4.1.3.2.1.15.2 FACT TOI

	Tisagenlecleucel			
	R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)			
	Naïve N=68		Pre-treated N=12	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym TOI				
Month 3	55	2.8 ( 1.69) [ -0.56, 6.23]	8	3.1 ( 5.95) [ -11.66, 17.82]
Month 6	54	2.5 ( 1.82) [ -1.18, 6.11]	7	-0.7 ( 3.69) [ -9.72, 8.31]
Month 9	36	0.4 ( 1.78) [ -3.22, 4.00]	6	1.7 ( 5.68) [ -13.23, 16.68]
Month 12	37	2.9 ( 1.31) [ 0.23, 5.54]	7	3.4 ( 4.89) [ -8.57, 15.40]
Month 18	26	6.2 ( 1.87) [ 2.34, 10.04]	5	4.4 ( 2.51) [ -2.89, 11.71]
Month 24	11	8.1 ( 2.76) [ 2.04, 14.26]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	5	-0.2 ( 4.88) [ -13.78, 13.37]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]



Tisagenlecleucel			
R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)			
Naïve N=68		Pre-treated N=12	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,			
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,			
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index			

#### 4.1.3.2.1.15.3 FACT-G

Tisagenlecleucel				
R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)				
Naïve N=68		Pre-treated N=12		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-G Total				
Score				
Month 3	55	3.0 ( 1.42) [ 0.19, 5.89]	8	1.2 ( 4.66) [ -10.49, 12.84]
Month 6	54	-0.1 ( 1.74) [ -3.58, 3.40]	7	0.2 ( 5.23) [ -12.74, 13.09]
Month 9	36	-1.1 ( 1.90) [ -4.98, 2.73]	6	0.5 ( 6.64) [ -16.92, 17.95]
Month 12	37	1.0 ( 1.72) [ -2.46, 4.52]	7	0.4 ( 4.68) [ -11.02, 11.85]
Month 18	26	6.9 ( 2.34) [ 2.13, 11.75]	5	3.9 ( 3.73) [ -6.73, 14.45]
Month 24	11	7.1 ( 2.66) [ 1.23, 12.97]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	5	-6.1 ( 7.23) [ -26.16, 14.01]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable

#### 4.1.3.2.1.15.4 FACT-Gesamtscore

Tisagenlecleucel				
R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)				
Naïve N=68		Pre-treated N=12		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-Lym				
Total				
Month 3	55	4.6 ( 2.14) [ 0.33, 8.92]	8	3.4 ( 6.70) [ -14.38, 21.16]
Month 6	54	2.0 ( 2.38) [ -2.82, 6.72]	7	-0.8 ( 6.68) [ -17.31, 15.68]

Tisagenlecleucel				
R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)				
Naïve N=68			Pre-treated N=12	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Month 9	36	-0.4 ( 2.45) [ -5.40, 4.56]	6	1.0 ( 9.40) [ -23.98, 25.89]
Month 12	37	3.3 ( 2.04) [ -0.89, 7.40]	7	3.0 ( 6.57) [ -13.08, 19.06]
Month 18	26	10.0 ( 2.72) [ 4.45, 15.64]	5	6.0 ( 4.36) [ -6.92, 18.89]
Month 24	11	10.8 ( 3.66) [ 2.77, 18.91]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]
End of Study	5	-5.5 ( 8.42) [ -28.97, 17.89]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score

#### 4.1.3.2.1.16 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach US-Zentren; (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.3.2.1.16.1 FACT-Lym-Subskala

Tisagenlecleucel				
US sites				
Yes N=20			No N=60	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
The Lym Subscale				
Month 3	15	4.7 ( 1.88) [ 0.57, 8.82]	49	0.8 ( 0.84) [ -0.91, 2.46]
Month 6	15	3.0 ( 1.65) [ -0.58, 6.51]	46	1.3 ( 0.97) [ -0.63, 3.29]
Month 9	5	1.4 ( 1.72) [ -3.38, 6.19]	37	0.4 ( 0.98) [ -1.58, 2.38]
Month 12	8	2.4 ( 2.24) [ -2.96, 7.75]	36	2.1 ( 0.64) [ 0.78, 3.37]
Month 18	7	4.7 ( 1.86) [ 0.05, 9.33]	24	2.4 ( 0.87) [ 0.62, 4.23]
Month 24	3	3.9 ( 2.62) [ -5.04, 12.79]	8	4.4 ( 1.56) [ 0.78, 8.11]
End of Study	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	5	0.5 ( 1.70) [ -4.32, 5.29]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable

**4.1.3.2.1.16.2 FACT TOI**

	Tisagenlecleucel			
	US sites			
	Yes N=20		No N=60	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym TOI				
Month 3	15	7.4 ( 3.98) [ -1.21, 16.02]	48	1.6 ( 1.77) [ -1.91, 5.21]
Month 6	15	4.2 ( 3.10) [ -2.43, 10.86]	46	1.6 ( 1.99) [ -2.39, 5.64]
Month 9	5	5.7 ( 3.41) [ -3.70, 15.15]	37	-0.2 ( 1.92) [ -4.09, 3.72]
Month 12	8	3.0 ( 4.46) [ -7.50, 13.55]	36	2.6 ( 1.29) [ 0.01, 5.26]
Month 18	7	9.1 ( 2.85) [ 2.03, 16.20]	24	4.9 ( 1.94) [ 0.85, 8.87]
Month 24	3	1.2 ( 6.62) [ -23.18, 25.63]	8	10.2 ( 2.69) [ 3.90, 16.53]
End of Study	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	5	0.1 ( 4.92) [ -13.64, 13.75]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index

**4.1.3.2.1.16.3 FACT-G**

	Tisagenlecleucel			
	US sites			
	Yes N=20		No N=60	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-G Total				
Score				
Month 3	15	4.3 ( 2.88) [ -1.98, 10.50]	48	2.5 ( 1.54) [ -0.63, 5.57]
Month 6	15	1.0 ( 2.94) [ -5.28, 7.35]	46	-0.4 ( 2.01) [ -4.49, 3.63]
Month 9	5	8.0 ( 4.72) [ -4.95, 21.01]	37	-1.9 ( 2.02) [ -6.04, 2.16]
Month 12	8	1.2 ( 4.27) [ -8.94, 11.27]	36	0.8 ( 1.71) [ -2.67, 4.29]
Month 18	7	8.3 ( 2.91) [ 0.85, 15.80]	24	5.7 ( 2.54) [ 0.46, 10.96]
Month 24	3	0.6 ( 5.77) [ -21.42, 22.67]	8	8.7 ( 2.91) [ 1.90, 15.46]
End of Study	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	5	-5.5 ( 7.28) [ -25.75, 14.70]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable

**4.1.3.2.1.16.4 FACT-Gesamtscore**

	Tisagenlecleucel			
	US sites			
	Yes N=20		No N=60	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym				
Total				
Month 3	15	9.1 ( 4.53) [ -0.79, 18.96]	48	3.2 ( 2.25) [ -1.32, 7.73]
Month 6	15	4.2 ( 4.09) [ -4.60, 12.93]	46	1.0 ( 2.71) [ -4.50, 6.40]
Month 9	5	9.3 ( 6.07) [ -7.37, 26.05]	37	-1.5 ( 2.70) [ -6.98, 3.97]
Month 12	8	3.4 ( 6.09) [ -10.98, 17.87]	36	2.9 ( 2.04) [ -1.24, 7.04]
Month 18	7	13.0 ( 4.53) [ 1.48, 24.48]	24	8.2 ( 2.85) [ 2.31, 14.10]
Month 24	3	3.6 ( 8.14) [ -26.15, 33.31]	8	12.8 ( 4.07) [ 3.33, 22.34]
End of Study	0	NE ( NE ) [ NE, NE]	5	-5.0 ( 8.53) [ -28.75, 18.73]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score

**4.1.3.2.1.17 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym  
MMRM-Analyse nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu  
Studienbeginn (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.3.2.1.17.1 FACT-Lym-Subskala**

	Tisagenlecleucel			
	Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline			
	Low tumor burden N=60		High tumor burden N=15	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
The Lym				
Subscale				
Month 3	48	1.5 ( 0.94) [ -0.44, 3.36]	13	3.8 ( 1.40) [ 0.66, 6.87]
Month 6	46	1.6 ( 1.04) [ -0.50, 3.68]	12	1.9 ( 1.36) [ -1.09, 4.91]
Month 9	32	1.1 ( 0.84) [ -0.61, 2.82]	7	-2.1 ( 3.34) [ -10.32, 6.09]
Month 12	35	2.1 ( 0.71) [ 0.60, 3.50]	6	3.8 ( 1.36) [ 0.24, 7.27]
Month 18	25	2.6 ( 0.93) [ 0.68, 4.51]	3	4.6 ( 1.79) [ -6.81, 15.94]
Month 24	9	3.2 ( 1.16) [ 0.54, 5.77]	2	9.3 ( 2.32) [ -17.77, 36.46]
End of Study	3	1.3 ( 2.35) [ -8.90, 11.58]	2	-0.5 ( 2.17) [ -28.05, 27.08]

Tisagenlecleucel			
Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline			
Low tumor burden N=60		High tumor burden N=15	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,			
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,			
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval			

#### 4.1.3.2.1.17.2 FACT TOI

Tisagenlecleucel				
Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline				
Low tumor burden N=60		High tumor burden N=15		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-Lym TOI				
Month 3	48	2.8 ( 1.94) [ -1.12, 6.68]	13	4.1 ( 2.77) [ -1.97, 10.16]
Month 6	46	1.5 ( 2.02) [ -2.56, 5.58]	12	2.5 ( 3.88) [ -6.10, 11.01]
Month 9	32	0.4 ( 1.93) [ -3.54, 4.34]	7	-1.8 ( 4.90) [ -13.92, 10.28]
Month 12	35	1.9 ( 1.54) [ -1.25, 5.00]	6	7.2 ( 2.40) [ 1.07, 13.43]
Month 18	25	4.9 ( 1.98) [ 0.78, 8.97]	3	7.1 ( 1.64) [ -9.88, 24.10]
Month 24	9	6.6 ( 3.12) [ -0.50, 13.76]	2	13.5 ( 4.22) [ -38.22, 65.24]
End of Study	3	-2.7 ( 8.09) [ -37.62, 32.25]	2	5.1 ( 6.59) [ -78.61, 88.82]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index

#### 4.1.3.2.1.17.3 FACT-G

Tisagenlecleucel				
Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline				
Low tumor burden N=60		High tumor burden N=15		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-G Total				
Score				
Month 3	48	3.2 ( 1.72) [ -0.19, 6.58]	13	-0.2 ( 2.70) [ -5.64, 5.29]
Month 6	46	-1.4 ( 1.76) [ -4.84, 2.08]	12	0.7 ( 2.80) [ -4.97, 6.39]
Month 9	32	-2.3 ( 2.10) [ -6.45, 1.85]	7	1.3 ( 3.66) [ -6.15, 8.67]

Tisagenlecleucel				
Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline				
Low tumor burden N=60			High tumor burden N=15	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Month 12	35	-0.5 ( 2.01) [ -4.49, 3.44]	6	4.4 ( 3.95) [ -3.62, 12.39]
Month 18	25	4.6 ( 2.38) [ -0.05, 9.33]	3	5.6 ( 5.66) [ -5.84, 17.10]
Month 24	9	4.4 ( 4.03) [ -3.57, 12.32]	2	12.2 ( 6.92) [ -1.84, 26.20]
End of Study	3	-11 ( 6.87) [ -24.06, 3.06]	2	1.2 ( 6.85) [ -12.72, 15.03]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.1.3.2.1.17.4 FACT-Gesamtscore

Tisagenlecleucel				
Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline				
Low tumor burden N=60			High tumor burden N=15	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym				
Total				
Month 3	48	4.6 ( 2.32) [ 0.03, 9.19]	13	3.5 ( 3.91) [ -4.45, 11.40]
Month 6	46	0.3 ( 2.38) [ -4.40, 4.97]	12	2.8 ( 4.08) [ -5.46, 11.07]
Month 9	32	-1.2 ( 2.84) [ -6.80, 4.42]	7	-0.9 ( 5.33) [ -11.72, 9.88]
Month 12	35	1.5 ( 2.72) [ -3.85, 6.87]	6	8.1 ( 5.75) [ -3.54, 19.77]
Month 18	25	7.3 ( 3.22) [ 0.92, 13.60]	3	10.9 ( 8.23) [ -5.77, 27.58]
Month 24	9	7.4 ( 5.44) [ -3.37, 18.10]	2	20.6 (10.09) [ 0.20, 41.09]
End of Study	3	-9.0 ( 9.29) [ -27.37, 9.28]	2	0.5 ( 9.97) [ -19.69, 20.70]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score

#### 4.1.3.2.1.18 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.3.2.1.18.1 FACT-Lym-Subskala

	Tisagenlecleucel			
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)			
	Yes N=55		No N=25	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
The Lym Subscale				
Month 3	41	2.6 ( 0.97) [ 0.64, 4.58]	23	0.1 ( 1.36) [ -2.76, 2.86]
Month 6	42	2.7 ( 0.93) [ 0.81, 4.58]	19	-0.5 ( 1.46) [ -3.60, 2.55]
Month 9	28	1.4 ( 1.12) [ -0.94, 3.66]	14	-0.9 ( 1.41) [ -3.97, 2.13]
Month 12	28	2.5 ( 0.86) [ 0.74, 4.28]	16	1.4 ( 1.06) [ -0.85, 3.66]
Month 18	22	3.2 ( 1.07) [ 0.93, 5.40]	9	2.5 ( 0.82) [ 0.54, 4.37]
Month 24	6	6.5 ( 1.77) [ 1.98, 10.96]	5	1.3 ( 1.52) [ -2.85, 5.37]
End of Study	5	0.9 ( 1.49) [ -3.33, 5.12]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable

##### 4.1.3.2.1.18.2 FACT TOI

	Tisagenlecleucel			
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)			
	Yes N=55		No N=25	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym TOI				
Month 3	40	4.5 ( 2.10) [ 0.20, 8.71]	23	0.0 ( 2.46) [ -5.07, 5.12]
Month 6	42	4.5 ( 1.98) [ 0.54, 8.55]	19	-3.0 ( 3.08) [ -9.47, 3.51]
Month 9	28	2.3 ( 2.10) [ -1.96, 6.65]	14	-2.8 ( 3.11) [ -9.56, 3.89]
Month 12	28	3.8 ( 1.72) [ 0.23, 7.30]	16	0.9 ( 2.20) [ -3.80, 5.61]
Month 18	22	7.1 ( 1.90) [ 3.17, 11.11]	9	2.9 ( 3.51) [ -5.16, 11.06]
Month 24	6	13.6 ( 2.92) [ 6.17, 20.94]	5	1.2 ( 3.83) [ -9.24, 11.57]
End of Study	5	1.1 ( 5.01) [ -12.84, 15.03]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Tisagenlecleucel			
Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)			
Yes N=55		No N=25	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,			
N: Number of patients at baseline, N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,			
LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index			

#### 4.1.3.2.1.18.3 FACT-G

Tisagenlecleucel				
Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)				
Yes N=55		No N=25		
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	
FACT-G Total				
Score				
Month 3	40	3.7 ( 1.76) [ 0.10, 7.22]	23	1.3 ( 2.03) [ -2.95, 5.47]
Month 6	42	2.7 ( 1.77) [ -0.85, 6.31]	19	-6.0 ( 3.59) [ -13.55, 1.55]
Month 9	28	0.8 ( 1.74) [ -2.72, 4.41]	14	-4.4 ( 4.56) [ -14.25, 5.44]
Month 12	28	1.6 ( 1.74) [ -1.94, 5.20]	16	-0.5 ( 3.06) [ -7.03, 6.03]
Month 18	22	7.4 ( 1.76) [ 3.77, 11.10]	9	4.2 ( 5.72) [ -9.01, 17.42]
Month 24	6	9.4 ( 3.62) [ 0.17, 18.56]	5	3.4 ( 3.78) [ -6.56, 13.34]
End of Study	5	-5.2 ( 7.79) [ -26.86, 16.45]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable

#### 4.1.3.2.1.18.4 FACT-Gesamtscore

Tisagenlecleucel			
Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)			
Yes N=55		No N=25	
N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym			
Total			



Tisagenlecleucel				
Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)				
Yes N=55			No N=25	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Month 3	40	6.2 ( 2.61) [ 0.96, 11.53]	23	1.2 ( 3.09) [ -5.18, 7.64]
Month 6	42	5.6 ( 2.54) [ 0.43, 10.71]	19	-6.5 ( 4.53) [ -16.06, 3.01]
Month 9	28	2.2 ( 2.60) [ -3.12, 7.56]	14	-5.1 ( 5.37) [ -16.73, 6.47]
Month 12	28	4.2 ( 2.32) [ -0.61, 8.93]	16	1.0 ( 3.58) [ -6.67, 8.63]
Month 18	22	10.6 ( 2.41) [ 5.59, 15.63]	9	6.6 ( 6.08) [ -7.44, 20.72]
Month 24	6	15.2 ( 4.90) [ 2.78, 27.63]	5	4.2 ( 4.81) [ -8.43, 16.92]
End of Study	5	-4.1 ( 9.14) [ -29.53, 21.27]	0	NE ( NE ) [ NE, NE]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score

#### 4.1.3.2.1.19 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach Abstammung (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.3.2.1.19.1 FACT-Lym-Subskala

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.3.2.1.19.2 FACT TOI

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.3.2.1.19.3 FACT-G**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.3.2.1.19.4 FACT-Gesamtscore**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.3.2.1.20 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für den Endpunkt FACT-Lym MMRM-Analyse nach Ethnie (ITT-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.3.2.1.20.1 FACT-Lym-Subskala**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.3.2.1.20.2 FACT TOI**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.3.2.1.20.3 FACT-G**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.3.2.1.20.4 FACT-Gesamtscore**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.4 Nebenwirkungen****4.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse****4.1.4.1.1 Gesamtrate der UE inkl. krankheitsbezogener Ereignisse aus ELARA (ITT-Population, *Safety*-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.1.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

	<b>Tisagenlecleucel</b>
	<b>N=98</b>
<b>Adverse Event</b>	<b>n (%)</b>
Number of Subjects (n,%)	
At least one AE	76 (77.6)

---

Adverse Event	Tisagenlecleucel N=98 n (%)
AE by Grade	
1	20 (20.4)
2	23 (23.5)
3	22 (22.4)
4	11 (11.2)
AE Grade 3+4 combined	33 (33.7)
AE without disease related	68 (69.4)
AE Grade 3+4 combined without disease related	20 (20.4)

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.1.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel N=97 n (%)
Number of Subjects (n,%)	
At least one AE	75 (77.3)
AE by Grade	
1	27 (27.8)
2	11 (11.3)
3	24 (24.7)
4	13 (13.4)
AE Grade 3+4 combined	37 (38.1)
AE without disease related	63 (64.9)
AE Grade 3+4 combined without disease related	12 (12.4)

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.1.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Within 8 weeks N=97 n (%)	>8 weeks to 1 year N=96 n (%)	>1 year N=85 n (%)	Any time post infusion N=97 n (%)
Number of Subjects (n,%)				
At least one AE	94 (96.9)	81 (84.4)	28 (32.9)	96 (99.0)
AE by Grade				
1	10 (10.3)	18 (18.8)	5 (5.9)	7 (7.2)

Adverse Event	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=85 n (%)	N=97 n (%)
2	15 (15.5)	20 (20.8)	10 (11.8)	10 (10.3)
3	32 (33.0)	28 (29.2)	9 (10.6)	33 (34.0)
4	37 (38.1)	15 (15.6)	4 (4.7)	46 (47.4)
AE Grade 3+4 combined	69 (71.1)	43 (44.8)	13 (15.3)	79 (81.4)
AE without disease related	82 (84.5)	61 (63.5)	19 (22.4)	89 (91.8)
AE Grade 3+4 combined without disease related	21 (21.6)	18 (18.8)	6 (7.1)	35 (36.1)

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.2 Gesamtrate der SUE inkl. krankheitsbezogener Ereignisse aus ELARA (ITT-Population, *Safety*-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.2.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Serious Adverse Event	Tisagenlecleucel
	N=98 n (%)
Number of Subjects (n,%)	
At least one SAE	16 (16.3)
SAE without disease related	13 (13.3)

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

##### 4.1.4.1.2.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Serious Adverse Event	Tisagenlecleucel
	N=97 n (%)
Number of Subjects (n,%)	
At least one SAE	7 (7.2)
SAE without disease related	5 (5.2)

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

##### 4.1.4.1.2.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Serious Adverse Event	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=85 n (%)	N=97 n (%)
Number of Subjects (n,%)				

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

	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97	N=96	N=85	N=97
Serious Adverse Event	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
At least one SAE	27 (27.8)	20 (20.8)	10 (11.8)	44 (45.4)
SAE without disease related	23 (23.7)	16 (16.7)	5 (5.9)	34 (35.1)

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA der UE (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1 Gesamtrate der UE (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach Alter (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1.1.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Age	
	< 65 years N=74 n (%)	>= 65 years N=24 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	59 (79.7)	17 (70.8)
AE by Grade		
1	15 (20.3)	5 (20.8)
2	21 (28.4)	2 (8.3)
3	13 (17.6)	9 (37.5)
4	10 (13.5)	1 (4.2)
AE Grade 3+4 combined	23 (31.1)	10 (41.7)
AE without disease related	52 (70.3)	16 (66.7)
AE Grade 3+4 combined without disease related	15 (20.3)	5 (20.8)

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.3.1.1.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

<b>Adverse Event</b>	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Age</b>	
	<b>&lt; 65 years N=73 n (%)</b>	<b>&gt;= 65 years N=24 n (%)</b>
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	55 (75.3)	20 (83.3)
AE by Grade		
1	16 (21.9)	11 (45.8)
2	8 (11.0)	3 (12.5)
3	22 (30.1)	2 (8.3)
4	9 (12.3)	4 (16.7)
AE Grade 3+4 combined	31 (42.5)	6 (25.0)
AE without disease related	47 (64.4)	16 (66.7)
AE Grade 3+4 combined without disease related	11 (15.1)	1 (4.2)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.3.1.1.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

<b>Adverse Event</b>	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Age</b>	
	<b>&lt; 65 years N=73 n (%)</b>	<b>&gt;= 65 years N=24 n (%)</b>
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	73 (100)	23 (95.8)
AE by Grade		
1	5 (6.8)	2 (8.3)
2	7 (9.6)	3 (12.5)
3	26 (35.6)	7 (29.2)
4	35 (47.9)	11 (45.8)
AE Grade 3+4 combined	61 (83.6)	18 (75.0)
AE without disease related	66 (90.4)	23 (95.8)
AE Grade 3+4 combined without disease related	25 (34.2)	10 (41.7)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

#### 4.1.4.1.3.1.2 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach Geschlecht (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1.2.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33 n (%)	Male N=65 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	30 (90.9)	46 (70.8)
AE by Grade		
1	13 (39.4)	7 (10.8)
2	9 (27.3)	14 (21.5)
3	5 (15.2)	17 (26.2)
4	3 (9.1)	8 (12.3)
AE Grade 3+4 combined	8 (24.2)	25 (38.5)
AE without disease related	27 (81.8)	41 (63.1)
AE Grade 3+4 combined without disease related	4 (12.1)	16 (24.6)

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

##### 4.1.4.1.3.1.2.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33 n (%)	Male N=64 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	27 (81.8)	48 (75.0)
AE by Grade		
1	10 (30.3)	17 (26.6)
2	6 (18.2)	5 (7.8)
3	7 (21.2)	17 (26.6)
4	4 (12.1)	9 (14.1)
AE Grade 3+4 combined	11 (33.3)	26 (40.6)
AE without disease related	21 (63.6)	42 (65.6)
AE Grade 3+4 combined without disease related	3 (9.1)	9 (14.1)

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.



#### 4.1.4.1.3.1.2.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33 n (%)	Male N=64 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	33 (100)	63 (98.4)
AE by Grade		
1	1 (3.0)	6 (9.4)
2	7 (21.2)	3 (4.7)
3	8 (24.2)	25 (39.1)
4	17 (51.5)	29 (45.3)
AE Grade 3+4 combined	25 (75.8)	54 (84.4)
AE without disease related	31 (93.9)	58 (90.6)
AE Grade 3+4 combined without disease related	15 (45.5)	20 (31.3)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

#### 4.1.4.1.3.1.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1.3.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=56 n (%)	>=1 N=42 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	40 (71.4)	36 (85.7)
AE by Grade		
1	13 (23.2)	7 (16.7)
2	14 (25.0)	9 (21.4)
3	8 (14.3)	14 (33.3)
4	5 (8.9)	6 (14.3)
AE Grade 3+4 combined	13 (23.2)	20 (47.6)

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=56 n (%)	>=1 N=42 n (%)
AE without disease related	36 (64.3)	32 (76.2)
AE Grade 3+4 combined without disease related	7 (12.5)	13 (31.0)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.3.1.3.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=55 n (%)	>=1 N=42 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	40 (72.7)	35 (83.3)
AE by Grade		
1	19 (34.5)	8 (19.0)
2	4 (7.3)	7 (16.7)
3	12 (21.8)	12 (28.6)
4	5 (9.1)	8 (19.0)
AE Grade 3+4 combined	17 (30.9)	20 (47.6)
AE without disease related	32 (58.2)	31 (73.8)
AE Grade 3+4 combined without disease related	5 (9.1)	7 (16.7)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.3.1.3.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=55 n (%)	>=1 N=42 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	55 (100)	41 (97.6)
AE by Grade		
1	5 (9.1)	2 (4.8)

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=55 n (%)	>=1 N=42 n (%)
2	7 (12.7)	3 (7.1)
3	18 (32.7)	15 (35.7)
4	25 (45.5)	21 (50.0)
AE Grade 3+4 combined	43 (78.2)	36 (85.7)
AE without disease related	51 (92.7)	38 (90.5)
AE Grade 3+4 combined without disease related	17 (30.9)	18 (42.9)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.3.1.4 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach Region (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1.4.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45 n (%)	Non-Europe N=53 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	32 (71.1)	44 (83.0)
AE by Grade		
1	10 (22.2)	10 (18.9)
2	9 (20.0)	14 (26.4)
3	9 (20.0)	13 (24.5)
4	4 (8.9)	7 (13.2)
AE Grade 3+4 combined	13 (28.9)	20 (37.7)
AE without disease related	28 (62.2)	40 (75.5)
AE Grade 3+4 combined without disease related	6 (13.3)	14 (26.4)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.3.1.4.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

<b>Adverse Event</b>	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Region</b>	
	<b>Europe N=45 n (%)</b>	<b>Non-Europe N=52 n (%)</b>
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	34 (75.6)	41 (78.8)
AE by Grade		
1	16 (35.6)	11 (21.2)
2	6 (13.3)	5 (9.6)
3	8 (17.8)	16 (30.8)
4	4 (8.9)	9 (17.3)
AE Grade 3+4 combined	12 (26.7)	25 (48.1)
AE without disease related	28 (62.2)	35 (67.3)
AE Grade 3+4 combined without disease related	6 (13.3)	6 (11.5)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.3.1.4.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

<b>Adverse Event</b>	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Region</b>	
	<b>Europe N=45 n (%)</b>	<b>Non-Europe N=52 n (%)</b>
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	45 (100)	51 (98.1)
AE by Grade		
1	4 (8.9)	3 (5.8)
2	4 (8.9)	6 (11.5)
3	13 (28.9)	20 (38.5)
4	24 (53.3)	22 (42.3)
AE Grade 3+4 combined	37 (82.2)	42 (80.8)
AE without disease related	43 (95.6)	46 (88.5)
AE Grade 3+4 combined without disease related	12 (26.7)	23 (44.2)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

#### 4.1.4.1.3.1.5 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1.5.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39 n (%)	High N=59 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	28 (71.8)	48 (81.4)
AE by Grade		
1	8 (20.5)	12 (20.3)
2	10 (25.6)	13 (22.0)
3	8 (20.5)	14 (23.7)
4	2 (5.1)	9 (15.3)
AE Grade 3+4 combined	10 (25.6)	23 (39.0)
AE without disease related	23 (59.0)	45 (76.3)
AE Grade 3+4 combined without disease related	5 (12.8)	15 (25.4)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

##### 4.1.4.1.3.1.5.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39 n (%)	High N=58 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	26 (66.7)	49 (84.5)
AE by Grade		
1	8 (20.5)	19 (32.8)
2	7 (17.9)	4 (6.9)
3	7 (17.9)	17 (29.3)
4	4 (10.3)	9 (15.5)
AE Grade 3+4 combined	11 (28.2)	26 (44.8)

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39 n (%)	High N=58 n (%)
AE without disease related	22 (56.4)	41 (70.7)
AE Grade 3+4 combined without disease related	3 (7.7)	9 (15.5)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.3.1.5.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39 n (%)	High N=58 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	39 (100)	57 (98.3)
AE by Grade		
1	5 (12.8)	2 (3.4)
2	5 (12.8)	5 (8.6)
3	13 (33.3)	20 (34.5)
4	16 (41.0)	30 (51.7)
AE Grade 3+4 combined	29 (74.4)	50 (86.2)
AE without disease related	35 (89.7)	54 (93.1)
AE Grade 3+4 combined without disease related	10 (25.6)	25 (43.1)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.3.1.6 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach histologischem Grad zu Studienbeginn (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1.6.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Histological grade	
	Grade 1-2 (low grade) N=88 n (%)	Grade 3A N=10 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	66 (75.0)	10 (100)
AE by Grade		
1	18 (20.5)	2 (20.0)
2	19 (21.6)	4 (40.0)
3	19 (21.6)	3 (30.0)
4	10 (11.4)	1 (10.0)
AE Grade 3+4 combined	29 (33.0)	4 (40.0)
AE without disease related	58 (65.9)	10 (100)
AE Grade 3+4 combined without disease related	18 (20.5)	2 (20.0)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

##### 4.1.4.1.3.1.6.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

**4.1.4.1.3.1.6.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Histological grade	
	Grade 1-2 (low grade) N=87 n (%)	Grade 3A N=10 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	86 (98.9)	10 (100)
AE by Grade		
1	6 (6.9)	1 (10.0)
2	7 (8.0)	3 (30.0)
3	31 (35.6)	2 (20.0)
4	42 (48.3)	4 (40.0)
AE Grade 3+4 combined	73 (83.9)	6 (60.0)
AE without disease related	79 (90.8)	10 (100)
AE Grade 3+4 combined without disease related	32 (36.8)	3 (30.0)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.3.1.7 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.3.1.7.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

Adverse Event	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24 n (%)	3-4 lines N=46 n (%)	> 4 lines N=28 n (%)
Number of Subjects (n,%)			
At least one AE	18 (75.0)	34 (73.9)	24 (85.7)
AE by Grade			
1	5 (20.8)	13 (28.3)	2 (7.1)
2	6 (25.0)	8 (17.4)	9 (32.1)
3	5 (20.8)	8 (17.4)	9 (32.1)
4	2 (8.3)	5 (10.9)	4 (14.3)
AE Grade 3+4 combined	7 (29.2)	13 (28.3)	13 (46.4)
AE without disease related	15 (62.5)	32 (69.6)	21 (75.0)



Adverse Event	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24 n (%)	3-4 lines N=46 n (%)	> 4 lines N=28 n (%)
AE Grade 3+4 combined without disease related	5 (20.8)	7 (15.2)	8 (28.6)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.3.1.7.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24 n (%)	3-4 lines N=46 n (%)	> 4 lines N=27 n (%)
Number of Subjects (n,%)			
At least one AE	16 (66.7)	33 (71.7)	26 (96.3)
AE by Grade			
1	5 (20.8)	15 (32.6)	7 (25.9)
2	5 (20.8)	5 (10.9)	1 (3.7)
3	5 (20.8)	9 (19.6)	10 (37.0)
4	1 (4.2)	4 (8.7)	8 (29.6)
AE Grade 3+4 combined	6 (25.0)	13 (28.3)	18 (66.7)
AE without disease related	16 (66.7)	26 (56.5)	21 (77.8)
AE Grade 3+4 combined without disease related	2 (8.3)	4 (8.7)	6 (22.2)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.3.1.7.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24 n (%)	3-4 lines N=46 n (%)	> 4 lines N=27 n (%)
Number of Subjects (n,%)			
At least one AE	24 (100)	45 (97.8)	27 (100)
AE by Grade			
1	3 (12.5)	4 (8.7)	0

Adverse Event	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24 n (%)	3-4 lines N=46 n (%)	> 4 lines N=27 n (%)
2	3 (12.5)	4 (8.7)	3 (11.1)
3	8 (33.3)	15 (32.6)	10 (37.0)
4	10 (41.7)	22 (47.8)	14 (51.9)
AE Grade 3+4 combined	18 (75.0)	37 (80.4)	24 (88.9)
AE without disease related	22 (91.7)	40 (87.0)	27 (100)
AE Grade 3+4 combined without disease related	8 (33.3)	13 (28.3)	14 (51.9)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.3.1.8 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1.8.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	PI3K inhibitor use	
	Naïve N=77 n (%)	Pre-treated N=21 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	60 (77.9)	16 (76.2)
AE by Grade		
1	16 (20.8)	4 (19.0)
2	20 (26.0)	3 (14.3)
3	14 (18.2)	8 (38.1)
4	10 (13.0)	1 (4.8)
AE Grade 3+4 combined	24 (31.2)	9 (42.9)
AE without disease related	53 (68.8)	15 (71.4)
AE Grade 3+4 combined without disease related	12 (15.6)	8 (38.1)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.3.1.8.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

<b>Adverse Event</b>	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>PI3K inhibitor use</b>	
	<b>Naïve N=77 n (%)</b>	<b>Pre-treated N=20 n (%)</b>
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	58 (75.3)	17 (85.0)
AE by Grade		
1	21 (27.3)	6 (30.0)
2	11 (14.3)	0
3	17 (22.1)	7 (35.0)
4	9 (11.7)	4 (20.0)
AE Grade 3+4 combined	26 (33.8)	11 (55.0)
AE without disease related	46 (59.7)	17 (85.0)
AE Grade 3+4 combined without disease related	8 (10.4)	4 (20.0)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.3.1.8.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

<b>Adverse Event</b>	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>PI3K inhibitor use</b>	
	<b>Naïve N=77 n (%)</b>	<b>Pre-treated N=20 n (%)</b>
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	76 (98.7)	20 (100)
AE by Grade		
1	5 (6.5)	2 (10.0)
2	8 (10.4)	2 (10.0)
3	26 (33.8)	7 (35.0)
4	37 (48.1)	9 (45.0)
AE Grade 3+4 combined	63 (81.8)	16 (80.0)
AE without disease related	69 (89.6)	20 (100)
AE Grade 3+4 combined without disease related	26 (33.8)	9 (45.0)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

#### 4.1.4.1.3.1.9 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach vorheriger HSCT (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1.9.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel			
	Prior HSCT therapy			
	Yes	Relapsed ≤12 months	Relapsed >12 months	No
	N=36 n (%)	N=15 n (%)	N=21 n (%)	N=62 n (%)
Number of Subjects (n,%)				
At least one AE	29 (80.6)	13 (86.7)	16 (76.2)	47 (75.8)
AE by Grade				
1	8 (22.2)	5 (33.3)	3 (14.3)	12 (19.4)
2	7 (19.4)	4 (26.7)	3 (14.3)	16 (25.8)
3	9 (25.0)	3 (20.0)	6 (28.6)	13 (21.0)
4	5 (13.9)	1 (6.7)	4 (19.0)	6 (9.7)
AE Grade 3+4 combined	14 (38.9)	4 (26.7)	10 (47.6)	19 (30.6)
AE without disease related	27 (75.0)	13 (86.7)	14 (66.7)	41 (66.1)
AE Grade 3+4 combined without disease related	6 (16.7)	1 (6.7)	5 (23.8)	14 (22.6)
N: Number of patients included in the analysis.				
n: Number of subjects within parameter.				

##### 4.1.4.1.3.1.9.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel			
	Prior HSCT therapy			
	Yes	Relapsed ≤12 months	Relapsed >12 months	No
	N=35 n (%)	N=15 n (%)	N=20 n (%)	N=62 n (%)
Number of Subjects (n,%)				
At least one AE	28 (80.0)	12 (80.0)	16 (80.0)	47 (75.8)
AE by Grade				
1	13 (37.1)	4 (26.7)	9 (45.0)	14 (22.6)
2	1 (2.9)	1 (6.7)	0	10 (16.1)
3	9 (25.7)	5 (33.3)	4 (20.0)	15 (24.2)
4	5 (14.3)	2 (13.3)	3 (15.0)	8 (12.9)
AE Grade 3+4 combined	14 (40.0)	7 (46.7)	7 (35.0)	23 (37.1)

Adverse Event	Tisagenlecleucel			
	Prior HSCT therapy			
	Yes N=35 n (%)	Relapsed <=12 months N=15 n (%)	Relapsed >12 months N=20 n (%)	No N=62 n (%)
AE without disease related	23 (65.7)	9 (60.0)	14 (70.0)	40 (64.5)
AE Grade 3+4 combined without disease related	7 (20.0)	3 (20.0)	4 (20.0)	5 (8.1)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.3.1.9.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel			
	Prior HSCT therapy			
	Yes N=35 n (%)	Relapsed <=12 months N=15 n (%)	Relapsed >12 months N=20 n (%)	No N=62 n (%)
Number of Subjects (n,%)				
At least one AE	35 (100)	15 (100)	20 (100)	61 (98.4)
AE by Grade				
1	1 (2.9)	0	1 (5.0)	6 (9.7)
2	3 (8.6)	1 (6.7)	2 (10.0)	7 (11.3)
3	11 (31.4)	4 (26.7)	7 (35.0)	22 (35.5)
4	20 (57.1)	10 (66.7)	10 (50.0)	26 (41.9)
AE Grade 3+4 combined	31 (88.6)	14 (93.3)	17 (85.0)	48 (77.4)
AE without disease related	31 (88.6)	13 (86.7)	18 (90.0)	58 (93.5)
AE Grade 3+4 combined without disease related	11 (31.4)	4 (26.7)	7 (35.0)	24 (38.7)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.3.1.10 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1.10.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.3.1.10.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.3.1.10.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.3.1.11 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1.11.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61 n (%)	No N=36 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	45 (73.8)	31 (86.1)
AE by Grade		
1	12 (19.7)	8 (22.2)
2	13 (21.3)	10 (27.8)
3	12 (19.7)	10 (27.8)
4	8 (13.1)	3 (8.3)
AE Grade 3+4 combined	20 (32.8)	13 (36.1)
AE without disease related	39 (63.9)	29 (80.6)
AE Grade 3+4 combined without disease related	12 (19.7)	8 (22.2)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

##### 4.1.4.1.3.1.11.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61 n (%)	No N=36 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	47 (77.0)	28 (77.8)
AE by Grade		
1	17 (27.9)	10 (27.8)
2	8 (13.1)	3 (8.3)
3	13 (21.3)	11 (30.6)

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61 n (%)	No N=36 n (%)
4	9 (14.8)	4 (11.1)
AE Grade 3+4 combined	22 (36.1)	15 (41.7)
AE without disease related	38 (62.3)	25 (69.4)
AE Grade 3+4 combined without disease related	6 (9.8)	6 (16.7)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.3.1.11.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61 n (%)	No N=36 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	60 (98.4)	36 (100)
AE by Grade		
1	3 (4.9)	4 (11.1)
2	4 (6.6)	6 (16.7)
3	23 (37.7)	10 (27.8)
4	30 (49.2)	16 (44.4)
AE Grade 3+4 combined	53 (86.9)	26 (72.2)
AE without disease related	54 (88.5)	35 (97.2)
AE Grade 3+4 combined without disease related	19 (31.1)	16 (44.4)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.



#### 4.1.4.1.3.1.12 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE zu *Bulky Disease* zu Baseline (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1.12.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)	
	Yes N=63 n (%)	No N=35 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	50 (79.4)	26 (74.3)
AE by Grade		
1	12 (19.0)	8 (22.9)
2	13 (20.6)	10 (28.6)
3	17 (27.0)	5 (14.3)
4	8 (12.7)	3 (8.6)
AE Grade 3+4 combined	25 (39.7)	8 (22.9)
AE without disease related	45 (71.4)	23 (65.7)
AE Grade 3+4 combined without disease related	16 (25.4)	4 (11.4)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

##### 4.1.4.1.3.1.12.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)	
	Yes N=63 n (%)	No N=34 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	52 (82.5)	23 (67.6)
AE by Grade		

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)	
	Yes N=63 n (%)	No N=34 n (%)
1	17 (27.0)	10 (29.4)
2	7 (11.1)	4 (11.8)
3	20 (31.7)	4 (11.8)
4	8 (12.7)	5 (14.7)
AE Grade 3+4 combined	28 (44.4)	9 (26.5)
AE without disease related	46 (73.0)	17 (50.0)
AE Grade 3+4 combined without disease related	11 (17.5)	1 (2.9)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.3.1.12.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)	
	Yes N=63 n (%)	No N=34 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	63 (100)	33 (97.1)
AE by Grade		
1	4 (6.3)	3 (8.8)
2	5 (7.9)	5 (14.7)
3	24 (38.1)	9 (26.5)
4	30 (47.6)	16 (47.1)
AE Grade 3+4 combined	54 (85.7)	25 (73.5)
AE without disease related	60 (95.2)	29 (85.3)
AE Grade 3+4 combined without disease related	28 (44.4)	7 (20.6)

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)	
	Yes N=63 n (%)	No N=34 n (%)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

#### 4.1.4.1.3.1.13 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach Bridging Therapy (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1.13.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Bridging therapy	
	Yes N=46 n (%)	No N=52 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	40 (87.0)	36 (69.2)
AE by Grade		
1	9 (19.6)	11 (21.2)
2	10 (21.7)	13 (25.0)
3	12 (26.1)	10 (19.2)
4	9 (19.6)	2 (3.8)
AE Grade 3+4 combined	21 (45.7)	12 (23.1)
AE without disease related	37 (80.4)	31 (59.6)
AE Grade 3+4 combined without disease related	13 (28.3)	7 (13.5)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.3.1.13.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

<b>Adverse Event</b>	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Bridging therapy</b>	
	<b>Yes N=46 n (%)</b>	<b>No N=51 n (%)</b>
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	36 (78.3)	39 (76.5)
AE by Grade		
1	10 (21.7)	17 (33.3)
2	5 (10.9)	6 (11.8)
3	12 (26.1)	12 (23.5)
4	9 (19.6)	4 (7.8)
AE Grade 3+4 combined	21 (45.7)	16 (31.4)
AE without disease related	31 (67.4)	32 (62.7)
AE Grade 3+4 combined without disease related	8 (17.4)	4 (7.8)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.3.1.13.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

<b>Adverse Event</b>	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Bridging therapy</b>	
	<b>Yes N=46 n (%)</b>	<b>No N=51 n (%)</b>
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	45 (97.8)	51 (100)
AE by Grade		
1	2 (4.3)	5 (9.8)
2	2 (4.3)	8 (15.7)
3	19 (41.3)	14 (27.5)
4	22 (47.8)	24 (47.1)
AE Grade 3+4 combined	41 (89.1)	38 (74.5)
AE without disease related	41 (89.1)	48 (94.1)
AE Grade 3+4 combined without disease related	19 (41.3)	16 (31.4)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

#### 4.1.4.1.3.1.14 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1.14.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry	
	<=ULN N=57 n (%)	>ULN N=41 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	42 (73.7)	34 (82.9)
AE by Grade		
1	9 (15.8)	11 (26.8)
2	15 (26.3)	8 (19.5)
3	13 (22.8)	9 (22.0)
4	5 (8.8)	6 (14.6)
AE Grade 3+4 combined	18 (31.6)	15 (36.6)
AE without disease related	37 (64.9)	31 (75.6)
AE Grade 3+4 combined without disease related	8 (14.0)	12 (29.3)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

##### 4.1.4.1.3.1.14.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry	
	<=ULN N=56 n (%)	>ULN N=41 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	42 (75.0)	33 (80.5)
AE by Grade		
1	9 (16.1)	18 (43.9)
2	9 (16.1)	2 (4.9)
3	17 (30.4)	7 (17.1)
4	7 (12.5)	6 (14.6)
AE Grade 3+4 combined	24 (42.9)	13 (31.7)
AE without disease related	35 (62.5)	28 (68.3)

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry	
	<=ULN N=56 n (%)	>ULN N=41 n (%)
AE Grade 3+4 combined without disease related	8 (14.3)	4 (9.8)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.3.1.14.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry	
	<=ULN N=56 n (%)	>ULN N=41 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	56 (100)	40 (97.6)
AE by Grade		
1	6 (10.7)	1 (2.4)
2	5 (8.9)	5 (12.2)
3	19 (33.9)	14 (34.1)
4	26 (46.4)	20 (48.8)
AE Grade 3+4 combined	45 (80.4)	34 (82.9)
AE without disease related	51 (91.1)	38 (92.7)
AE Grade 3+4 combined without disease related	17 (30.4)	18 (43.9)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.3.1.15 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1.15.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)	
	Naïve N=82 n (%)	Pre-treated N=16 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	62 (75.6)	14 (87.5)
AE by Grade		
1	17 (20.7)	3 (18.8)
2	16 (19.5)	7 (43.8)
3	20 (24.4)	2 (12.5)
4	9 (11.0)	2 (12.5)
AE Grade 3+4 combined	29 (35.4)	4 (25.0)
AE without disease related	55 (67.1)	13 (81.3)
AE Grade 3+4 combined without disease related	18 (22.0)	2 (12.5)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

##### 4.1.4.1.3.1.15.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)	
	Naïve N=81 n (%)	Pre-treated N=16 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	60 (74.1)	15 (93.8)
AE by Grade		
1	24 (29.6)	3 (18.8)
2	9 (11.1)	2 (12.5)
3	19 (23.5)	5 (31.3)
4	8 (9.9)	5 (31.3)
AE Grade 3+4 combined	27 (33.3)	10 (62.5)

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)	
	Naïve N=81 n (%)	Pre-treated N=16 n (%)
AE without disease related	50 (61.7)	13 (81.3)
AE Grade 3+4 combined without disease related	8 (9.9)	4 (25.0)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.3.1.15.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)	
	Naïve N=81 n (%)	Pre-treated N=16 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	80 (98.8)	16 (100)
AE by Grade		
1	5 (6.2)	2 (12.5)
2	10 (12.3)	0
3	25 (30.9)	8 (50.0)
4	40 (49.4)	6 (37.5)
AE Grade 3+4 combined	65 (80.2)	14 (87.5)
AE without disease related	74 (91.4)	15 (93.8)
AE Grade 3+4 combined without disease related	28 (34.6)	7 (43.8)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.



#### 4.1.4.1.3.1.16 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach US-Zentren; (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1.16.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=28 n (%)	No N=70 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	24 (85.7)	52 (74.3)
AE by Grade		
1	5 (17.9)	15 (21.4)
2	10 (35.7)	13 (18.6)
3	7 (25.0)	15 (21.4)
4	2 (7.1)	9 (12.9)
AE Grade 3+4 combined	9 (32.1)	24 (34.3)
AE without disease related	22 (78.6)	46 (65.7)
AE Grade 3+4 combined without disease related	7 (25.0)	13 (18.6)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

##### 4.1.4.1.3.1.16.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=27 n (%)	No N=70 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	22 (81.5)	53 (75.7)
AE by Grade		
1	4 (14.8)	23 (32.9)
2	2 (7.4)	9 (12.9)
3	10 (37.0)	14 (20.0)
4	6 (22.2)	7 (10.0)
AE Grade 3+4 combined	16 (59.3)	21 (30.0)
AE without disease related	20 (74.1)	43 (61.4)
AE Grade 3+4 combined without disease related	3 (11.1)	9 (12.9)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.3.1.16.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=27 n (%)	No N=70 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	27 (100)	69 (98.6)
AE by Grade		
1	1 (3.7)	6 (8.6)
2	4 (14.8)	6 (8.6)
3	9 (33.3)	24 (34.3)
4	13 (48.1)	33 (47.1)
AE Grade 3+4 combined	22 (81.5)	57 (81.4)
AE without disease related	26 (96.3)	63 (90.0)
AE Grade 3+4 combined without disease related	12 (44.4)	23 (32.9)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.3.1.17 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.3.1.17.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria

**4.1.4.1.3.1.17.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.3.1.17.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.3.1.18 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, *Safety-Population*. Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.3.1.18.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes N=67 n (%)	No N=31 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	52 (77.6)	24 (77.4)
AE by Grade		
1	14 (20.9)	6 (19.4)
2	15 (22.4)	8 (25.8)
3	12 (17.9)	10 (32.3)
4	11 (16.4)	0
AE Grade 3+4 combined	23 (34.3)	10 (32.3)
AE without disease related	45 (67.2)	23 (74.2)
AE Grade 3+4 combined without disease related	13 (19.4)	7 (22.6)

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes N=67 n (%)	No N=31 n (%)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

#### 4.1.4.1.3.1.18.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes N=66 n (%)	No N=31 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	53 (80.3)	22 (71.0)
AE by Grade		
1	19 (28.8)	8 (25.8)
2	9 (13.6)	2 (6.5)
3	16 (24.2)	8 (25.8)
4	9 (13.6)	4 (12.9)
AE Grade 3+4 combined	25 (37.9)	12 (38.7)
AE without disease related	43 (65.2)	20 (64.5)
AE Grade 3+4 combined without disease related	7 (10.6)	5 (16.1)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.3.1.18.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes N=66 n (%)	No N=31 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one AE	65 (98.5)	31 (100)
AE by Grade		
1	4 (6.1)	3 (9.7)
2	6 (9.1)	4 (12.9)
3	21 (31.8)	12 (38.7)
4	34 (51.5)	12 (38.7)
AE Grade 3+4 combined	55 (83.3)	24 (77.4)
AE without disease related	61 (92.4)	28 (90.3)
AE Grade 3+4 combined without disease related	26 (39.4)	9 (29.0)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.3.1.19 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE Abstammung (ITT-Population, Safety-Population. Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.3.1.19.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria

**4.1.4.1.3.1.19.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.3.1.19.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.3.1.20 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der UE nach Ethnie (ITT-Population, *Safety-Population*. Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.3.1.20.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.3.1.20.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.3.1.20.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.4 Subgruppenanalyse der gesamtrate der SUE (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.4.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach Alter (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

###### **4.1.4.1.4.1.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

###### **4.1.4.1.4.1.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

###### **4.1.4.1.4.1.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.4.2 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach Geschlecht (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.4.2.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### 4.1.4.1.4.2.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### 4.1.4.1.4.2.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---

	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33 n (%)	Male N=64 n (%)
<b>Serious Adverse Event</b>		
Number of Subjects (n,%)		
At least one SAE	14 (42.4)	30 (46.9)
SAE without disease related	11 (33.3)	23 (35.9)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

---



#### 4.1.4.1.4.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.4.3.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### 4.1.4.1.4.3.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### 4.1.4.1.4.3.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---

Serious Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=55 n (%)	>=1 N=42 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one SAE	28 (50.9)	16 (38.1)
SAE without disease related	21 (38.2)	13 (31.0)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

---

#### 4.1.4.1.4.4 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach Region (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.4.4.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.4.4.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---



---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.4.4.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---

	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45 n (%)	Non-Europe N=52 n (%)
<b>Serious Adverse Event</b>		
Number of Subjects (n,%)		
At least one SAE	18 (40.0)	26 (50.0)
SAE without disease related	12 (26.7)	22 (42.3)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

---

#### 4.1.4.1.4.5 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.4.5.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---



---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.4.5.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.4.5.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---

	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39 n (%)	High N=58 n (%)
<b>Serious Adverse Event</b>		
Number of Subjects (n,%)		
At least one SAE	14 (35.9)	30 (51.7)
SAE without disease related	11 (28.2)	23 (39.7)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

---

#### 4.1.4.1.4.6 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach histologischem Grad zu Studienbeginn ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.4.6.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### 4.1.4.1.4.6.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.4.6.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.4.7 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.4.7.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.4.7.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.4.1.4.7.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24 n (%)	3-4 lines N=46 n (%)	> 4 lines N=27 n (%)
<b>Serious Adverse Event</b>			
Number of Subjects (n,%)			
At least one SAE	12 (50.0)	19 (41.3)	13 (48.1)
SAE without disease related	8 (33.3)	16 (34.8)	10 (37.0)
N: Number of patients included in the analysis. n: Number of subjects within parameter.			

**4.1.4.1.4.8 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.4.8.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria

**4.1.4.1.4.8.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.4.8.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Serious Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	PI3K inhibitor use	
	Naïve N=77 n (%)	Pre-treated N=20 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one SAE	33 (42.9)	11 (55.0)
SAE without disease related	24 (31.2)	10 (50.0)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.4.9 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach vorheriger HSCT (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.4.9.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.4.9.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.4.9.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.4.1.4.10 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.4.1.4.10.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.4.1.4.10.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.4.1.4.10.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.4.11 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.4.11.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.4.11.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.4.11.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes	No
	N=61	N=36
	n (%)	n (%)
<b>Serious Adverse Event</b>		
Number of Subjects (n,%)		
At least one SAE	26 (42.6)	18 (50.0)
SAE without disease related	19 (31.1)	15 (41.7)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		



#### 4.1.4.1.4.12 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE zu *Bulky Disease* zu Baseline (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.4.12.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.4.12.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.4.12.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Serious Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)	
	Yes N=63 n (%)	No N=34 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one SAE	31 (49.2)	13 (38.2)
SAE without disease related	24 (38.1)	10 (29.4)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

#### 4.1.4.1.4.13 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach Bridging Therapy (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.4.13.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.4.13.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.4.13.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Serious Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Bridging therapy	
	Yes N=46 n (%)	No N=51 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one SAE	19 (41.3)	25 (49.0)
SAE without disease related	15 (32.6)	19 (37.3)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.4.14 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.4.14.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.4.14.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---



---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.4.14.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---

Serious Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry	
	<=ULN N=56 n (%)	>ULN N=41 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
At least one SAE	23 (41.1)	21 (51.2)
SAE without disease related	17 (30.4)	17 (41.5)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

---

#### 4.1.4.1.4.15 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.4.15.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.4.15.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.4.15.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.4.16 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach US-Zentren; (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.4.16.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.4.16.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.4.16.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=27 n (%)	No N=70 n (%)
<b>Serious Adverse Event</b>		
Number of Subjects (n,%)		
At least one SAE	14 (51.9)	30 (42.9)
SAE without disease related	12 (44.4)	22 (31.4)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

#### 4.1.4.1.4.17 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.4.17.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.4.17.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.4.17.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.4.18 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, *Safety-Population*. Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.4.18.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.4.18.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.4.1.4.18.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes N=66 n (%)	No N=31 n (%)
<b>Serious Adverse Event</b>		
Number of Subjects (n,%)		
At least one SAE	25 (37.9)	19 (61.3)
SAE without disease related	20 (30.3)	14 (45.2)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.4.19 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach Abstammung (ITT-Population, Safety-Population. Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.4.19.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria

**4.1.4.1.4.19.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria

**4.1.4.1.4.19.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.4.20 Subgruppenanalysen der Studie ELARA für Gesamtrate der SUE nach Ethnie (ITT-Population, *Safety-Population*. Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.4.20.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.4.20.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.4.20.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---



#### 4.1.4.1.5 Subgruppenanalyse der UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT aus ELARA (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.5.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Alter (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

###### 4.1.4.1.5.1.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

###### 4.1.4.1.5.1.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

###### 4.1.4.1.5.1.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Age	
	< 65 years N=73 n (%)	>= 65 years N=24 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in >=10 patients and >=1% patients	37 (50.7)	11 (45.8)
Immune system disorders	37 (50.7)	11 (45.8)
Cytokine release syndrome	37 (50.7)	11 (45.8)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

---

#### 4.1.4.1.5.2 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Geschlecht (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.5.2.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.5.2.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33 n (%)	Male N=64 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients	13 (39.4)	21 (32.8)
Gastrointestinal disorders	13 (39.4)	21 (32.8)
Nausea	13 (39.4)	21 (32.8)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

##### 4.1.4.1.5.2.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33 n (%)	Male N=64 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients	28 (84.8)	49 (76.6)
Blood and lymphatic system disorders	23 (69.7)	32 (50.0)
Anaemia	11 (33.3)	14 (21.9)
Neutropenia	17 (51.5)	25 (39.1)
Gastrointestinal disorders	10 (30.3)	13 (20.3)
Diarrhoea	10 (30.3)	13 (20.3)

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33 n (%)	Male N=64 n (%)
Immune system disorders	17 (51.5)	31 (48.4)
Cytokine release syndrome	17 (51.5)	31 (48.4)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.  
MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.  
N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.5.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.5.3.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.5.3.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=55 n (%)	>=1 N=42 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in >=10 patients and >=1% patients	13 (23.6)	21 (50.0)
Gastrointestinal disorders	13 (23.6)	21 (50.0)
Nausea	13 (23.6)	21 (50.0)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.  
MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.  
N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.5.3.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=55 n (%)	>=1 N=42 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in >=10 patients and >=1% patients	41 (74.5)	36 (85.7)
Blood and lymphatic system disorders	28 (50.9)	27 (64.3)
Anaemia	14 (25.5)	11 (26.2)
Neutropenia	22 (40.0)	20 (47.6)
Gastrointestinal disorders	11 (20.0)	12 (28.6)
Diarrhoea	11 (20.0)	12 (28.6)
Immune system disorders	29 (52.7)	19 (45.2)
Cytokine release syndrome	29 (52.7)	19 (45.2)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.  
MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.  
N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.5.4 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Region (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.5.4.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.5.4.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45 n (%)	Non-Europe N=52 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in >=10 patients and >=1% patients	12 (26.7)	22 (42.3)

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45 n (%)	Non-Europe N=52 n (%)
Gastrointestinal disorders	12 (26.7)	22 (42.3)
Nausea	12 (26.7)	22 (42.3)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.5.4.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45 n (%)	Non-Europe N=52 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients	35 (77.8)	39 (75.0)
Blood and lymphatic system disorders	25 (55.6)	30 (57.7)
Anaemia	11 (24.4)	14 (26.9)
Neutropenia	20 (44.4)	22 (42.3)
Immune system disorders	21 (46.7)	27 (51.9)
Cytokine release syndrome	21 (46.7)	27 (51.9)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.5.5 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.5.5.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.5.5.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39 n (%)	High N=58 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients	16 (41.0)	18 (31.0)
Gastrointestinal disorders	16 (41.0)	18 (31.0)
Nausea	16 (41.0)	18 (31.0)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.  
MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.  
N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.5.5.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39 n (%)	High N=58 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients	30 (76.9)	47 (81.0)
Blood and lymphatic system disorders	16 (41.0)	26 (44.8)
Neutropenia	16 (41.0)	26 (44.8)
Immune system disorders	16 (41.0)	32 (55.2)
Cytokine release syndrome	16 (41.0)	32 (55.2)
Nervous system disorders	10 (25.6)	13 (22.4)
Headache	10 (25.6)	13 (22.4)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.  
MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.  
N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.5.6 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach histologischem Grad zu Studienbeginn ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.5.6.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.5.6.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.5.6.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.5.7 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.5.7.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.5.7.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.5.7.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---

Adverse Event	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24 n (%)	3-4 lines N=46 n (%)	> 4 lines N=27 n (%)
Number of Subjects (n,%)			
If events in >=10 patients and >=1% patients	13 (54.2)	22 (47.8)	13 (48.1)
Immune system disorders	13 (54.2)	22 (47.8)	13 (48.1)
Cytokine release syndrome	13 (54.2)	22 (47.8)	13 (48.1)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

---

#### 4.1.4.1.5.8 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.5.8.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### 4.1.4.1.5.8.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---



There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.5.8.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	PI3K inhibitor use	
	Naïve N=77 n (%)	Pre-treated N=20 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients	37 (48.1)	11 (55.0)
Immune system disorders	37 (48.1)	11 (55.0)
Cytokine release syndrome	37 (48.1)	11 (55.0)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.5.9 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger HSCT (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.5.9.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.5.9.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.5.9.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.5.10 Subgruppenanalysen der Studie ELARA zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.5.10.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.5.10.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.5.10.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.5.11 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.5.11.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### 4.1.4.1.5.11.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61 n (%)	No N=36 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients	19 (31.1)	15 (41.7)
Gastrointestinal disorders	19 (31.1)	15 (41.7)
Nausea	19 (31.1)	15 (41.7)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

---

**4.1.4.1.5.11.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

<b>Adverse Event</b>	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy</b>	
	<b>Yes N=61 n (%)</b>	<b>No N=36 n (%)</b>
Number of Subjects (n,%)		
If events in >=10 patients and >=1% patients	46 (75.4)	34 (94.4)
Blood and lymphatic system disorders	35 (57.4)	20 (55.6)
Anaemia	12 (19.7)	13 (36.1)
Neutropenia	29 (47.5)	13 (36.1)
Immune system disorders	25 (41.0)	23 (63.9)
Cytokine release syndrome	25 (41.0)	23 (63.9)
Nervous system disorders	12 (19.7)	11 (30.6)
Headache	12 (19.7)	11 (30.6)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.5.12 Subgruppenanalysen der Studie ELARA zu *Bulky Disease* zu Baseline (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.5.12.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria

**4.1.4.1.5.12.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)	
	Yes N=63 n (%)	No N=34 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in >=10 patients and >=1% patients	23 (36.5)	11 (32.4)
Gastrointestinal disorders	23 (36.5)	11 (32.4)
Nausea	23 (36.5)	11 (32.4)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.  
MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.  
N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.5.12.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)	
	Yes N=63 n (%)	No N=34 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in >=10 patients and >=1% patients	54 (85.7)	23 (67.6)
Blood and lymphatic system disorders	29 (46.0)	13 (38.2)
Neutropenia	29 (46.0)	13 (38.2)
Immune system disorders	36 (57.1)	12 (35.3)
Cytokine release syndrome	36 (57.1)	12 (35.3)
Investigations	11 (17.5)	10 (29.4)
White blood cell count decreased	11 (17.5)	10 (29.4)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.  
MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.  
N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.5.13 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach *Bridging Therapy* (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.5.13.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.5.13.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Bridging therapy	
	Yes N=46 n (%)	No N=51 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients	15 (32.6)	19 (37.3)
Gastrointestinal disorders	15 (32.6)	19 (37.3)
Nausea	15 (32.6)	19 (37.3)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

##### 4.1.4.1.5.13.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Bridging therapy	
	Yes N=46 n (%)	No N=51 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients	36 (78.3)	36 (70.6)
Blood and lymphatic system disorders	23 (50.0)	19 (37.3)
Neutropenia	23 (50.0)	19 (37.3)
Gastrointestinal disorders	10 (21.7)	13 (25.5)
Diarrhoea	10 (21.7)	13 (25.5)
Immune system disorders	27 (58.7)	21 (41.2)
Cytokine release syndrome	27 (58.7)	21 (41.2)

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Bridging therapy	
	Yes N=46 n (%)	No N=51 n (%)
<p>A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.</p> <p>MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.</p> <p>N: Number of patients included in the analysis.</p> <p>n: Number of subjects within parameter.</p>		

#### 4.1.4.1.5.14 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.5.14.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.5.14.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry	
	<=ULN N=56 n (%)	>ULN N=41 n (%)
<p>Number of Subjects (n,%)</p>		
If events in >=10 patients and >=1% patients	18 (32.1)	16 (39.0)
Gastrointestinal disorders	18 (32.1)	16 (39.0)
Nausea	18 (32.1)	16 (39.0)
<p>A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.</p> <p>MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.</p> <p>N: Number of patients included in the analysis.</p> <p>n: Number of subjects within parameter.</p>		

**4.1.4.1.5.14.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry	
	<=ULN N=56 n (%)	>ULN N=41 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in >=10 patients and >=1% patients	48 (85.7)	33 (80.5)
Blood and lymphatic system disorders	30 (53.6)	25 (61.0)
Anaemia	14 (25.0)	11 (26.8)
Neutropenia	23 (41.1)	19 (46.3)
Gastrointestinal disorders	13 (23.2)	10 (24.4)
Diarrhoea	13 (23.2)	10 (24.4)
Immune system disorders	24 (42.9)	24 (58.5)
Cytokine release syndrome	24 (42.9)	24 (58.5)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.  
 N: Number of patients included in the analysis.  
 n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.5.15 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.4.1.5.15.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria

**4.1.4.1.5.15.2 Während der Lymphozyten-Depletion**



---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.5.15.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---



---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.5.16 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach US-Zentren; (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.5.16.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---



---

There were no observations which met the report criteria

---

##### 4.1.4.1.5.16.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=27 n (%)	No N=70 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients	10 (37.0)	24 (34.3)
Gastrointestinal disorders	10 (37.0)	24 (34.3)
Nausea	10 (37.0)	24 (34.3)

---

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=27 n (%)	No N=70 n (%)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.5.16.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=27 n (%)	No N=70 n (%)

Number of Subjects (n,%)

If events in  $\geq 10$  patients and  $\geq 1\%$  patients

22 (81.5)

44 (62.9)

Blood and lymphatic system disorders

10 (37.0)

15 (21.4)

Anaemia

10 (37.0)

15 (21.4)

Immune system disorders

12 (44.4)

36 (51.4)

Cytokine release syndrome

12 (44.4)

36 (51.4)

Nervous system disorders

12 (44.4)

11 (15.7)

Headache

12 (44.4)

11 (15.7)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.5.17 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.5.17.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.5.17.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.5.17.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.5.18 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, *Safety-Population*. Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.5.18.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### 4.1.4.1.5.18.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---

	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes	No
	N=66	N=31
Adverse Event	n (%)	n (%)
Number of Subjects (n,%)		

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes N=66 n (%)	No N=31 n (%)
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients	23 (34.8)	11 (35.5)
Gastrointestinal disorders	23 (34.8)	11 (35.5)
Nausea	23 (34.8)	11 (35.5)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.  
MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.  
N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.5.18.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes N=66 n (%)	No N=31 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients	50 (75.8)	30 (96.8)
Blood and lymphatic system disorders	39 (59.1)	16 (51.6)
Anaemia	15 (22.7)	10 (32.3)
Neutropenia	31 (47.0)	11 (35.5)
Immune system disorders	32 (48.5)	16 (51.6)
Cytokine release syndrome	32 (48.5)	16 (51.6)
Nervous system disorders	11 (16.7)	12 (38.7)
Headache	11 (16.7)	12 (38.7)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.  
MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.  
N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### **4.1.4.1.5.19 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Abstammung (ITT-Population, *Safety-Population*. Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.5.19.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.5.19.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.5.19.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.5.20 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Ethnie (ITT-Population, *Safety-Population*. Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.5.20.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.5.20.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.5.20.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.4.1.6 Subgruppenanalyse der UE (CTCAE Grad 3 und 4), die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT aus ELARA (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.4.1.6.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Alter (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.4.1.6.1.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.6.1.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.6.1.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.6.2 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Geschlecht (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.6.2.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.6.2.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.6.2.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33 n (%)	Male N=64 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients for grade $\geq 3$	17 (51.5)	25 (39.1)
Blood and lymphatic system disorders	17 (51.5)	25 (39.1)
Neutropenia	17 (51.5)	25 (39.1)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.  
MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.  
N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.6.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.6.3.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.6.3.2 Während der Lymphozyten-Depletion



There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.6.3.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=55 n (%)	>=1 N=42 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in >=10 patients and >=1% patients for grade >=3	22 (40.0)	20 (47.6)
Blood and lymphatic system disorders	22 (40.0)	20 (47.6)
Neutropenia	22 (40.0)	20 (47.6)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.  
MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.  
N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.6.4 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Region (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.6.4.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.6.4.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.6.4.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45 n (%)	Non-Europe N=52 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients for grade $\geq 3$	20 (44.4)	22 (42.3)
Blood and lymphatic system disorders	20 (44.4)	22 (42.3)
Neutropenia	20 (44.4)	22 (42.3)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.6.5 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.6.5.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.6.5.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.6.5.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39 n (%)	High N=58 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients for grade $\geq 3$	16 (41.0)	26 (44.8)
Blood and lymphatic system disorders	16 (41.0)	26 (44.8)
Neutropenia	16 (41.0)	26 (44.8)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.  
MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.  
N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.6.6 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach histologischem Grad zu Studienbeginn ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.6.6.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.6.6.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.6.6.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.6.7 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.6.7.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.6.7.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.6.7.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.6.8 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.6.8.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.6.8.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.6.8.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.6.9 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger HSCT (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.6.9.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.6.9.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.6.9.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.6.10 Subgruppenanalysen der Studie ELARA zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.6.10.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.6.10.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.6.10.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.6.11 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.6.11.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.6.11.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.6.11.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61 n (%)	No N=36 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients for grade $\geq 3$	29 (47.5)	13 (36.1)
Blood and lymphatic system disorders	29 (47.5)	13 (36.1)
Neutropenia	29 (47.5)	13 (36.1)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.  
 MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.  
 N: Number of patients included in the analysis.  
 n: Number of subjects within parameter.

---

#### 4.1.4.1.6.12 Subgruppenanalysen der Studie ELARA zu *Bulky Disease* zu Baseline (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.6.12.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---



#### 4.1.4.1.6.12.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.6.12.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Yes N=63 n (%)	No N=34 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients for grade $\geq 3$	29 (46.0)	13 (38.2)
Blood and lymphatic system disorders	29 (46.0)	13 (38.2)
Neutropenia	29 (46.0)	13 (38.2)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.  
MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.  
N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.6.13 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach *Bridging Therapy* (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.6.13.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.6.13.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.6.13.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Bridging therapy	
	Yes N=46 n (%)	No N=51 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients for grade $\geq 3$	23 (50.0)	19 (37.3)
Blood and lymphatic system disorders	23 (50.0)	19 (37.3)
Neutropenia	23 (50.0)	19 (37.3)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade. MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events. N: Number of patients included in the analysis. n: Number of subjects within parameter.

---

#### 4.1.4.1.6.14 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.6.14.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### 4.1.4.1.6.14.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.6.14.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry	
	<=ULN N=56 n (%)	>ULN N=41 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in >=10 patients and >=1% patients for grade >=3	23 (41.1)	19 (46.3)
Blood and lymphatic system disorders	23 (41.1)	19 (46.3)
Neutropenia	23 (41.1)	19 (46.3)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.6.15 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.6.15.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.6.15.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.6.15.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.6.16 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach US-Zentren; (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.6.16.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.6.16.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.6.16.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.4.1.6.17 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach gesamtem metabolischen Tumorvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.4.1.6.17.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.4.1.6.17.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.4.1.6.17.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.6.18 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach doppelter Refraktaritat (ITT-Population, Safety-Population. Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.6.18.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.6.18.2 Wahrend der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.6.18.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes N=66 n (%)	No N=31 n (%)
Number of Subjects (n,%)		
If events in $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients for grade $\geq 3$	31 (47.0)	11 (35.5)
Blood and lymphatic system disorders	31 (47.0)	11 (35.5)
Neutropenia	31 (47.0)	11 (35.5)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade. MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events. N: Number of patients included in the analysis. n: Number of subjects within parameter.

#### **4.1.4.1.6.19 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Abstammung (ITT-Population, *Safety-Population*. Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.6.19.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.6.19.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.6.19.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.6.20 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Ethnie (ITT-Population, *Safety-Population*. Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.6.20.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.6.20.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---



---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.6.20.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---



---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.7 Subgruppenanalyse der identifizierten UESI (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.7.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Alter (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.7.1.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---

	Tisagenlecleucel	
	Age	
	< 65 years N=74 n (%)	>= 65 years N=24 n (%)
<b>Adverse Event of Special Interest</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	42 (56.8)	12 (50.0)



Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Age	
	< 65 years N=74 n (%)	>= 65 years N=24 n (%)
AESI by Grade		
1	9 (12.2)	3 (12.5)
2	13 (17.6)	1 (4.2)
3	10 (13.5)	7 (29.2)
4	10 (13.5)	1 (4.2)
AESI Grade 3+4 combined	20 (27.0)	8 (33.3)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.7.1.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.7.1.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Age	
	< 65 years N=73 n (%)	>= 65 years N=24 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	72 (98.6)	21 (87.5)
AESI by Grade		
1	5 (6.8)	2 (8.3)
2	7 (9.6)	2 (8.3)
3	25 (34.2)	6 (25.0)
4	35 (47.9)	11 (45.8)
AESI Grade 3+4 combined	60 (82.2)	17 (70.8)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.7.2 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Geschlecht (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.7.2.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33 n (%)	Male N=65 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	21 (63.6)	33 (50.8)
AESI by Grade		
1	6 (18.2)	6 (9.2)
2	7 (21.2)	7 (10.8)
3	5 (15.2)	12 (18.5)
4	3 (9.1)	8 (12.3)
AESI Grade 3+4 combined	8 (24.2)	20 (30.8)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

##### 4.1.4.1.7.2.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33 n (%)	Male N=64 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	14 (42.4)	25 (39.1)
AESI by Grade		
1	2 (6.1)	1 (1.6)
2	2 (6.1)	0
3	6 (18.2)	15 (23.4)
4	4 (12.1)	9 (14.1)
AESI Grade 3+4 combined	10 (30.3)	24 (37.5)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.7.2.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33 n (%)	Male N=64 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	30 (90.9)	63 (98.4)
AESI by Grade		
1	1 (3.0)	6 (9.4)
2	4 (12.1)	5 (7.8)
3	8 (24.2)	23 (35.9)
4	17 (51.5)	29 (45.3)
AESI Grade 3+4 combined	25 (75.8)	52 (81.3)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.7.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.7.3.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=56 n (%)	>=1 N=42 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	27 (48.2)	27 (64.3)
AESI by Grade		
1	8 (14.3)	4 (9.5)
2	8 (14.3)	6 (14.3)
3	6 (10.7)	11 (26.2)
4	5 (8.9)	6 (14.3)
AESI Grade 3+4 combined	11 (19.6)	17 (40.5)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.7.3.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=55 n (%)	>=1 N=42 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	19 (34.5)	20 (47.6)
AESI by Grade		
1	3 (5.5)	0
2	1 (1.8)	1 (2.4)
3	10 (18.2)	11 (26.2)
4	5 (9.1)	8 (19.0)
AESI Grade 3+4 combined	15 (27.3)	19 (45.2)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.7.3.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=55 n (%)	>=1 N=42 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	52 (94.5)	41 (97.6)
AESI by Grade		
1	5 (9.1)	2 (4.8)
2	4 (7.3)	5 (11.9)
3	18 (32.7)	13 (31.0)
4	25 (45.5)	21 (50.0)
AESI Grade 3+4 combined	43 (78.2)	34 (81.0)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.7.4 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Region (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.7.4.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45 n (%)	Non-Europe N=53 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	19 (42.2)	35 (66.0)
AESI by Grade		
1	2 (4.4)	10 (18.9)
2	5 (11.1)	9 (17.0)
3	8 (17.8)	9 (17.0)
4	4 (8.9)	7 (13.2)
AESI Grade 3+4 combined	12 (26.7)	16 (30.2)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

##### 4.1.4.1.7.4.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45 n (%)	Non-Europe N=52 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	14 (31.1)	25 (48.1)
AESI by Grade		
1	1 (2.2)	2 (3.8)
2	1 (2.2)	1 (1.9)
3	8 (17.8)	13 (25.0)
4	4 (8.9)	9 (17.3)
AESI Grade 3+4 combined	12 (26.7)	22 (42.3)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.7.4.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45 n (%)	Non-Europe N=52 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	44 (97.8)	49 (94.2)
AESI by Grade		
1	4 (8.9)	3 (5.8)
2	3 (6.7)	6 (11.5)
3	13 (28.9)	18 (34.6)
4	24 (53.3)	22 (42.3)
AESI Grade 3+4 combined	37 (82.2)	40 (76.9)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.7.5 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.7.5.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39 n (%)	High N=59 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	22 (56.4)	32 (54.2)
AESI by Grade		
1	7 (17.9)	5 (8.5)
2	7 (17.9)	7 (11.9)
3	6 (15.4)	11 (18.6)
4	2 (5.1)	9 (15.3)
AESI Grade 3+4 combined	8 (20.5)	20 (33.9)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.7.5.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39 n (%)	High N=58 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	12 (30.8)	27 (46.6)
AESI by Grade		
1	0	3 (5.2)
2	1 (2.6)	1 (1.7)
3	7 (17.9)	14 (24.1)
4	4 (10.3)	9 (15.5)
AESI Grade 3+4 combined	11 (28.2)	23 (39.7)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.7.5.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39 n (%)	High N=58 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	38 (97.4)	55 (94.8)
AESI by Grade		
1	5 (12.8)	2 (3.4)
2	6 (15.4)	3 (5.2)
3	11 (28.2)	20 (34.5)
4	16 (41.0)	30 (51.7)
AESI Grade 3+4 combined	27 (69.2)	50 (86.2)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### **4.1.4.1.7.6 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach histologischem Grad zu Studienbeginn ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.7.6.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.7.6.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.7.6.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---



#### 4.1.4.1.7.7 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.7.7.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24 n (%)	3-4 lines N=46 n (%)	> 4 lines N=28 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>			
At least one AESI	14 (58.3)	19 (41.3)	21 (75.0)
AESI by Grade			
1	4 (16.7)	4 (8.7)	4 (14.3)
2	4 (16.7)	3 (6.5)	7 (25.0)
3	4 (16.7)	7 (15.2)	6 (21.4)
4	2 (8.3)	5 (10.9)	4 (14.3)
AESI Grade 3+4 combined	6 (25.0)	12 (26.1)	10 (35.7)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

##### 4.1.4.1.7.7.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.7.7.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24 n (%)	3-4 lines N=46 n (%)	> 4 lines N=27 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>			
At least one AESI	23 (95.8)	44 (95.7)	26 (96.3)
AESI by Grade			
1	3 (12.5)	4 (8.7)	0
2	3 (12.5)	3 (6.5)	3 (11.1)

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24 n (%)	3-4 lines N=46 n (%)	> 4 lines N=27 n (%)
3	7 (29.2)	15 (32.6)	9 (33.3)
4	10 (41.7)	22 (47.8)	14 (51.9)
AESI Grade 3+4 combined	17 (70.8)	37 (80.4)	23 (85.2)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.7.8 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.7.8.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	PI3K inhibitor use	
	Naïve N=77 n (%)	Pre-treated N=21 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	44 (57.1)	10 (47.6)
AESI by Grade		
1	11 (14.3)	1 (4.8)
2	12 (15.6)	2 (9.5)
3	11 (14.3)	6 (28.6)
4	10 (13.0)	1 (4.8)
AESI Grade 3+4 combined	21 (27.3)	7 (33.3)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

##### 4.1.4.1.7.8.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	PI3K inhibitor use	
	Naïve N=77 n (%)	Pre-treated N=20 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	29 (37.7)	10 (50.0)
AESI by Grade		
1	2 (2.6)	1 (5.0)

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	PI3K inhibitor use	
	Naïve N=77 n (%)	Pre-treated N=20 n (%)
2	2 (2.6)	0
3	16 (20.8)	5 (25.0)
4	9 (11.7)	4 (20.0)
AESI Grade 3+4 combined	25 (32.5)	9 (45.0)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.7.8.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	PI3K inhibitor use	
	Naïve N=77 n (%)	Pre-treated N=20 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	73 (94.8)	20 (100)
AESI by Grade		
1	5 (6.5)	2 (10.0)
2	7 (9.1)	2 (10.0)
3	24 (31.2)	7 (35.0)
4	37 (48.1)	9 (45.0)
AESI Grade 3+4 combined	61 (79.2)	16 (80.0)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.7.9 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger HSCT (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.7.9.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.7.9.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.7.9.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel			
	Prior HSCT therapy			
	Yes N=35 n (%)	Relapsed <=12 months N=15 n (%)	Relapsed >12 months N=20 n (%)	No N=62 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>				
At least one AESI	33 (94.3)	14 (93.3)	19 (95.0)	60 (96.8)
AESI by Grade				
1	1 (2.9)	0	1 (5.0)	6 (9.7)
2	1 (2.9)	0	1 (5.0)	8 (12.9)
3	11 (31.4)	4 (26.7)	7 (35.0)	20 (32.3)
4	20 (57.1)	10 (66.7)	10 (50.0)	26 (41.9)
AESI Grade 3+4 combined	31 (88.6)	14 (93.3)	17 (85.0)	46 (74.2)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.7.10 Subgruppenanalysen der Studie ELARA zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.7.10.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.7.10.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.7.10.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy	
	Refractory N=74 n (%)	Relapsed N=18 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	70 (94.6)	18 (100)
AESI by Grade		
1	5 (6.8)	2 (11.1)
2	8 (10.8)	1 (5.6)
3	24 (32.4)	7 (38.9)
4	33 (44.6)	8 (44.4)
AESI Grade 3+4 combined	57 (77.0)	15 (83.3)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.7.11 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.7.11.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61 n (%)	No N=36 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	35 (57.4)	19 (52.8)

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61 n (%)	No N=36 n (%)
AESI by Grade		
1	9 (14.8)	3 (8.3)
2	9 (14.8)	5 (13.9)
3	9 (14.8)	8 (22.2)
4	8 (13.1)	3 (8.3)
AESI Grade 3+4 combined	17 (27.9)	11 (30.6)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.7.11.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61 n (%)	No N=36 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	23 (37.7)	16 (44.4)
AESI by Grade		
1	2 (3.3)	1 (2.8)
2	0	2 (5.6)
3	12 (19.7)	9 (25.0)
4	9 (14.8)	4 (11.1)
AESI Grade 3+4 combined	21 (34.4)	13 (36.1)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.7.11.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61 n (%)	No N=36 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	57 (93.4)	36 (100)
AESI by Grade		
1	3 (4.9)	4 (11.1)
2	3 (4.9)	6 (16.7)
3	21 (34.4)	10 (27.8)
4	30 (49.2)	16 (44.4)
AESI Grade 3+4 combined	51 (83.6)	26 (72.2)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.7.12 Subgruppenanalysen der Studie ELARA zu *Bulky Disease* zu Baseline (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.7.12.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)	
	Yes N=63 n (%)	No N=35 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	37 (58.7)	17 (48.6)
AESI by Grade		
1	6 (9.5)	6 (17.1)
2	9 (14.3)	5 (14.3)
3	14 (22.2)	3 (8.6)
4	8 (12.7)	3 (8.6)
AESI Grade 3+4 combined	22 (34.9)	6 (17.1)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.7.12.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)	
	Yes N=63 n (%)	No N=34 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	28 (44.4)	11 (32.4)
AESI by Grade		
1	2 (3.2)	1 (2.9)
2	0	2 (5.9)
3	18 (28.6)	3 (8.8)
4	8 (12.7)	5 (14.7)
AESI Grade 3+4 combined	26 (41.3)	8 (23.5)
N: Number of patients included in the analysis. n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.7.12.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)	
	Yes N=63 n (%)	No N=34 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	62 (98.4)	31 (91.2)
AESI by Grade		
1	4 (6.3)	3 (8.8)
2	5 (7.9)	4 (11.8)
3	23 (36.5)	8 (23.5)
4	30 (47.6)	16 (47.1)
AESI Grade 3+4 combined	53 (84.1)	24 (70.6)
N: Number of patients included in the analysis. n: Number of subjects within parameter.		



#### 4.1.4.1.7.13 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach *Bridging Therapy* (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.7.13.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Bridging therapy	
	Yes N=46 n (%)	No N=52 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	31 (67.4)	23 (44.2)
AESI by Grade		
1	7 (15.2)	5 (9.6)
2	6 (13.0)	8 (15.4)
3	9 (19.6)	8 (15.4)
4	9 (19.6)	2 (3.8)
AESI Grade 3+4 combined	18 (39.1)	10 (19.2)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

##### 4.1.4.1.7.13.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Bridging therapy	
	Yes N=46 n (%)	No N=51 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	20 (43.5)	19 (37.3)
AESI by Grade		
1	1 (2.2)	2 (3.9)
2	0	2 (3.9)
3	10 (21.7)	11 (21.6)
4	9 (19.6)	4 (7.8)
AESI Grade 3+4 combined	19 (41.3)	15 (29.4)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.7.13.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

<b>Adverse Event of Special Interest</b>	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Bridging therapy</b>	
	<b>Yes N=46 n (%)</b>	<b>No N=51 n (%)</b>
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	44 (95.7)	49 (96.1)
AESI by Grade		
1	2 (4.3)	5 (9.8)
2	2 (4.3)	7 (13.7)
3	18 (39.1)	13 (25.5)
4	22 (47.8)	24 (47.1)
AESI Grade 3+4 combined	40 (87.0)	37 (72.5)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.7.14 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.7.14.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

<b>Adverse Event of Special Interest</b>	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry</b>	
	<b>&lt;=ULN N=57 n (%)</b>	<b>&gt;ULN N=41 n (%)</b>
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	33 (57.9)	21 (51.2)
AESI by Grade		
1	8 (14.0)	4 (9.8)
2	10 (17.5)	4 (9.8)
3	10 (17.5)	7 (17.1)
4	5 (8.8)	6 (14.6)
AESI Grade 3+4 combined	15 (26.3)	13 (31.7)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.7.14.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry	
	<=ULN N=56 n (%)	>ULN N=41 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	25 (44.6)	14 (34.1)
AESI by Grade		
1	0	3 (7.3)
2	2 (3.6)	0
3	16 (28.6)	5 (12.2)
4	7 (12.5)	6 (14.6)
AESI Grade 3+4 combined	23 (41.1)	11 (26.8)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.7.14.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry	
	<=ULN N=56 n (%)	>ULN N=41 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	54 (96.4)	39 (95.1)
AESI by Grade		
1	6 (10.7)	1 (2.4)
2	5 (8.9)	4 (9.8)
3	17 (30.4)	14 (34.1)
4	26 (46.4)	20 (48.8)
AESI Grade 3+4 combined	43 (76.8)	34 (82.9)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.7.15 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.7.15.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)	
	Naïve N=82 n (%)	Pre-treated N=16 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	42 (51.2)	12 (75.0)
AESI by Grade		
1	10 (12.2)	2 (12.5)
2	8 (9.8)	6 (37.5)
3	15 (18.3)	2 (12.5)
4	9 (11.0)	2 (12.5)
AESI Grade 3+4 combined	24 (29.3)	4 (25.0)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

##### 4.1.4.1.7.15.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.7.15.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)	
	Naïve N=81 n (%)	Pre-treated N=16 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	77 (95.1)	16 (100)
AESI by Grade		

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	R2 use (Lenalidomide + Rituximab, within same regimen)	
	Naïve N=81 n (%)	Pre-treated N=16 n (%)
1	5 (6.2)	2 (12.5)
2	9 (11.1)	0
3	23 (28.4)	8 (50.0)
4	40 (49.4)	6 (37.5)
AESI Grade 3+4 combined	63 (77.8)	14 (87.5)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.7.16 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach US-Zentren; (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.7.16.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=28 n (%)	No N=70 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	19 (67.9)	35 (50.0)
AESI by Grade		
1	6 (21.4)	6 (8.6)
2	6 (21.4)	8 (11.4)
3	5 (17.9)	12 (17.1)
4	2 (7.1)	9 (12.9)
AESI Grade 3+4 combined	7 (25.0)	21 (30.0)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

##### 4.1.4.1.7.16.2 Während der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=27 n (%)	No N=70 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=27 n (%)	No N=70 n (%)
At least one AESI	16 (59.3)	23 (32.9)
AESI by Grade		
1	1 (3.7)	2 (2.9)
2	0	2 (2.9)
3	9 (33.3)	12 (17.1)
4	6 (22.2)	7 (10.0)
AESI Grade 3+4 combined	15 (55.6)	19 (27.1)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.7.16.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=27 n (%)	No N=70 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	26 (96.3)	67 (95.7)
AESI by Grade		
1	2 (7.4)	5 (7.1)
2	3 (11.1)	6 (8.6)
3	8 (29.6)	23 (32.9)
4	13 (48.1)	33 (47.1)
AESI Grade 3+4 combined	21 (77.8)	56 (80.0)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.7.17 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.7.17.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline	
	Low tumor burden N=72 n (%)	High tumor burden N=20 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	39 (54.2)	13 (65.0)
AESI by Grade		
1	9 (12.5)	3 (15.0)
2	9 (12.5)	3 (15.0)
3	12 (16.7)	5 (25.0)
4	9 (12.5)	2 (10.0)
AESI Grade 3+4 combined	21 (29.2)	7 (35.0)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

##### 4.1.4.1.7.17.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.7.17.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline	
	Low tumor burden N=72 n (%)	High tumor burden N=20 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	69 (95.8)	19 (95.0)
AESI by Grade		

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline	
	Low tumor burden N=72 n (%)	High tumor burden N=20 n (%)
1	6 (8.3)	1 (5.0)
2	6 (8.3)	1 (5.0)
3	24 (33.3)	6 (30.0)
4	33 (45.8)	11 (55.0)
AESI Grade 3+4 combined	57 (79.2)	17 (85.0)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.7.18 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, Safety-Population. Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.7.18.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes N=67 n (%)	No N=31 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	38 (56.7)	16 (51.6)
AESI by Grade		
1	8 (11.9)	4 (12.9)
2	9 (13.4)	5 (16.1)
3	10 (14.9)	7 (22.6)
4	11 (16.4)	0
AESI Grade 3+4 combined	21 (31.3)	7 (22.6)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.



**4.1.4.1.7.18.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes N=66 n (%)	No N=31 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	26 (39.4)	13 (41.9)
AESI by Grade		
1	1 (1.5)	2 (6.5)
2	1 (1.5)	1 (3.2)
3	15 (22.7)	6 (19.4)
4	9 (13.6)	4 (12.9)
AESI Grade 3+4 combined	24 (36.4)	10 (32.3)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.7.18.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes N=66 n (%)	No N=31 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one AESI	62 (93.9)	31 (100)
AESI by Grade		
1	4 (6.1)	3 (9.7)
2	4 (6.1)	5 (16.1)
3	20 (30.3)	11 (35.5)
4	34 (51.5)	12 (38.7)
AESI Grade 3+4 combined	54 (81.8)	23 (74.2)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### **4.1.4.1.7.19 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Abstammung (ITT-Population, *Safety-Population*. Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.7.19.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.7.19.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.7.19.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.7.20 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Ethnie (ITT-Population, *Safety-Population*. Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.7.20.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.7.20.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.7.20.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8 Subgruppenanalyse der potenziellen UESI (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.8.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Alter (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.8.1.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.1.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.1.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.2 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Geschlecht (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.8.2.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.8.2.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.2.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.8.3.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.8.3.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.8.3.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.8.4 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Region (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.8.4.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### 4.1.4.1.8.4.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### 4.1.4.1.8.4.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---

	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45 n (%)	Non-Europe N=52 n (%)
<b>Adverse Event of Special Interest</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
Adverse Event of Special Interest	10 (22.2)	14 (26.9)
Aggravation of graft-versus-host disease	0	1 (1.9)
Graft versus host disease in gastrointestinal tract	0	1 (1.9)

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45 n (%)	Non-Europe N=52 n (%)
Graft versus host disease in skin	0	1 (1.9)
New occurrence or exacerbation of an autoimmune disorder	8 (17.8)	13 (25.0)
Colitis	1 (2.2)	0
Dermatitis bullous	0	1 (1.9)
Encephalopathy	2 (4.4)	1 (1.9)
Haemolytic anaemia	0	1 (1.9)
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	0	1 (1.9)
Hypogammaglobulinaemia	5 (11.1)	10 (19.2)
Neuropathy peripheral	0	1 (1.9)
Secondary malignancies (including vector insertion site oligo or monoclonality)	2 (4.4)	3 (5.8)
Basal cell carcinoma	0	2 (3.8)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (2.2)	0
Bowen's disease	1 (2.2)	0
Malignant melanoma	0	1 (1.9)
Squamous cell carcinoma	0	2 (3.8)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.8.5 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.8.5.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.8.5.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

#### 4.1.4.1.8.5.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39 n (%)	High N=58 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
Adverse Event of Special Interest	11 (28.2)	13 (22.4)
Aggravation of graft-versus-host disease	0	1 (1.7)
Graft versus host disease in gastrointestinal tract	0	1 (1.7)
Graft versus host disease in skin	0	1 (1.7)
New occurrence or exacerbation of an autoimmune disorder	10 (25.6)	11 (19.0)
Colitis	1 (2.6)	0
Dermatitis bullous	0	1 (1.7)
Encephalopathy	1 (2.6)	2 (3.4)
Haemolytic anaemia	0	1 (1.7)
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	0	1 (1.7)
Hypogammaglobulinaemia	7 (17.9)	8 (13.8)
Neuropathy peripheral	1 (2.6)	0
Secondary malignancies (including vector insertion site oligo or monoclonality)	1 (2.6)	4 (6.9)
Basal cell carcinoma	0	2 (3.4)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (2.6)	0
Bowen's disease	0	1 (1.7)
Malignant melanoma	0	1 (1.7)
Squamous cell carcinoma	0	2 (3.4)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.



**4.1.4.1.8.6 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach histologischem Grad zu Studienbeginn ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.4.1.8.6.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.4.1.8.6.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.4.1.8.6.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.4.1.8.7 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.4.1.8.7.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.7.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.7.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.8 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.8.8.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.8.8.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.8.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.9 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger HSCT (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.8.9.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.8.9.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.8.9.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.4.1.8.10 Subgruppenanalysen der Studie ELARA zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.4.1.8.10.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.4.1.8.10.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.4.1.8.10.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.8.11 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.8.11.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.8.11.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.8.11.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61 n (%)	No N=36 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
Adverse Event of Special Interest	14 (23.0)	10 (27.8)
Aggravation of graft-versus-host disease	1 (1.6)	0
Graft versus host disease in gastrointestinal tract	1 (1.6)	0
Graft versus host disease in skin	1 (1.6)	0
New occurrence or exacerbation of an autoimmune disorder	14 (23.0)	7 (19.4)
Colitis	0	1 (2.8)
Dermatitis bullous	1 (1.6)	0
Encephalopathy	2 (3.3)	1 (2.8)

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61 n (%)	No N=36 n (%)
Haemolytic anaemia	1 (1.6)	0
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	1 (1.6)	0
Hypogammaglobulinaemia	10 (16.4)	5 (13.9)
Neuropathy peripheral	1 (1.6)	0
Secondary malignancies (including vector insertion site oligo or monoclonality)	1 (1.6)	4 (11.1)
Basal cell carcinoma	1 (1.6)	1 (2.8)
Bladder transitional cell carcinoma	0	1 (2.8)
Bowen's disease	0	1 (2.8)
Malignant melanoma	0	1 (2.8)
Squamous cell carcinoma	0	2 (5.6)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.8.12 Subgruppenanalysen der Studie ELARA zu *Bulky Disease* zu Baseline (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.8.12.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.8.12.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.12.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.13 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach *Bridging Therapy* (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.8.13.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.8.13.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

**4.1.4.1.8.13.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

<b>Adverse Event of Special Interest</b>	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Bridging therapy</b>	
	<b>Yes N=46 n (%)</b>	<b>No N=51 n (%)</b>
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
Adverse Event of Special Interest	14 (30.4)	10 (19.6)
Aggravation of graft-versus-host disease	0	1 (2.0)
Graft versus host disease in gastrointestinal tract	0	1 (2.0)
Graft versus host disease in skin	0	1 (2.0)
New occurrence or exacerbation of an autoimmune disorder	14 (30.4)	7 (13.7)
Colitis	0	1 (2.0)
Dermatitis bullous	0	1 (2.0)
Encephalopathy	3 (6.5)	0
Haemolytic anaemia	1 (2.2)	0
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	1 (2.2)	0
Hypogammaglobulinaemia	10 (21.7)	5 (9.8)
Neuropathy peripheral	1 (2.2)	0
Secondary malignancies (including vector insertion site oligo or monoclonality)	2 (4.3)	3 (5.9)
Basal cell carcinoma	1 (2.2)	1 (2.0)
Bladder transitional cell carcinoma	0	1 (2.0)
Bowen's disease	0	1 (2.0)
Malignant melanoma	1 (2.2)	0
Squamous cell carcinoma	1 (2.2)	1 (2.0)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.8.14 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.4.1.8.14.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**



There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.14.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.14.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.15 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.8.15.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.15.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.15.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.16 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach US-Zentren; (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.8.16.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.8.16.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.16.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.17 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.8.17.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.8.17.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.8.17.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### 4.1.4.1.8.18 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach doppelter Refraktaritat (ITT-Population, *Safety-Population*. Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.8.18.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.8.18.2 Wahrend der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.8.18.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes N=66 n (%)	No N=31 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
Adverse Event of Special Interest	14 (21.2)	10 (32.3)
Aggravation of graft-versus-host disease	1 (1.5)	0
Graft versus host disease in gastrointestinal tract	1 (1.5)	0
Graft versus host disease in skin	1 (1.5)	0
New occurrence or exacerbation of an autoimmune disorder	13 (19.7)	8 (25.8)
Colitis	1 (1.5)	0
Dermatitis bullous	1 (1.5)	0
Encephalopathy	1 (1.5)	2 (6.5)
Haemolytic anaemia	1 (1.5)	0

Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes N=66 n (%)	No N=31 n (%)
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	1 (1.5)	0
Hypogammaglobulinaemia	9 (13.6)	6 (19.4)
Neuropathy peripheral	1 (1.5)	0
Secondary malignancies (including vector insertion site oligo or monoclonality)	2 (3.0)	3 (9.7)
Basal cell carcinoma	1 (1.5)	1 (3.2)
Bladder transitional cell carcinoma	0	1 (3.2)
Bowen's disease	1 (1.5)	0
Malignant melanoma	0	1 (3.2)
Squamous cell carcinoma	0	2 (6.5)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.8.19 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Abstammung (ITT-Population, Safety-Population. Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.8.19.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

##### 4.1.4.1.8.19.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.19.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.8.20 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Ethnie (ITT-Population, Safety-Population. Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.8.20.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.8.20.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

##### **4.1.4.1.8.20.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria

---

#### **4.1.4.1.9 Subgruppenanalyse der identifizierten SUESI (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.9.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Alter (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

###### **4.1.4.1.9.1.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

###### **4.1.4.1.9.1.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

###### **4.1.4.1.9.1.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

#### 4.1.4.1.9.2 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Geschlecht (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.9.2.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

##### 4.1.4.1.9.2.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

##### 4.1.4.1.9.2.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33 n (%)	Male N=64 n (%)
<b>Serious Adverse Event of Special Interest</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
Serious Adverse Event of Special Interest	12 (36.4)	27 (42.2)
Cytokine Release Syndrome	4 (12.1)	15 (23.4)
Cytokine release syndrome	4 (12.1)	15 (23.4)
Hematological disorders including cytopenias	5 (15.2)	5 (7.8)



Serious Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33 n (%)	Male N=64 n (%)
Anaemia	0	1 (1.6)
Febrile neutropenia	4 (12.1)	3 (4.7)
Neutropenia	1 (3.0)	2 (3.1)
Platelet count decreased	0	1 (1.6)
Infections	7 (21.2)	12 (18.8)
Bacteraemia	0	1 (1.6)
COVID-19	0	2 (3.1)
COVID-19 pneumonia	1 (3.0)	0
Diverticulitis	1 (3.0)	0
Human herpesvirus 6 encephalitis	1 (3.0)	0
Localised infection	1 (3.0)	0
Lower respiratory tract infection	1 (3.0)	0
Parainfluenzae virus infection	1 (3.0)	0
Perirectal abscess	0	1 (1.6)
Pneumonia	2 (6.1)	7 (10.9)
Pneumonia haemophilus	0	1 (1.6)
Progressive multifocal leukoencephalopathy	1 (3.0)	0
Pseudomonal bacteraemia	0	1 (1.6)
Rhinovirus infection	0	1 (1.6)
Sepsis	0	1 (1.6)
Serious neurological adverse reactions	1 (3.0)	2 (3.1)
Encephalopathy	0	2 (3.1)
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	1 (3.0)	0

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.9.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.9.3.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### 4.1.4.1.9.3.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### 4.1.4.1.9.3.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Serious Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=55 n (%)	>=1 N=42 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
Serious Adverse Event of Special Interest	24 (43.6)	15 (35.7)
Cytokine Release Syndrome	14 (25.5)	5 (11.9)
Cytokine release syndrome	14 (25.5)	5 (11.9)
Hematological disorders including cytopenias	5 (9.1)	5 (11.9)
Anaemia	0	1 (2.4)
Febrile neutropenia	4 (7.3)	3 (7.1)
Neutropenia	2 (3.6)	1 (2.4)
Platelet count decreased	1 (1.8)	0
Infections	12 (21.8)	7 (16.7)
Bacteraemia	1 (1.8)	0
COVID-19	2 (3.6)	0
COVID-19 pneumonia	0	1 (2.4)
Diverticulitis	1 (1.8)	0
Human herpesvirus 6 encephalitis	1 (1.8)	0
Localised infection	1 (1.8)	0

Serious Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=55 n (%)	>=1 N=42 n (%)
Lower respiratory tract infection	1 (1.8)	0
Parainfluenzae virus infection	0	1 (2.4)
Perirectal abscess	1 (1.8)	0
Pneumonia	5 (9.1)	4 (9.5)
Pneumonia haemophilus	0	1 (2.4)
Progressive multifocal leukoencephalopathy	1 (1.8)	0
Pseudomonal bacteraemia	0	1 (2.4)
Rhinovirus infection	1 (1.8)	0
Sepsis	1 (1.8)	0
Serious neurological adverse reactions	3 (5.5)	0
Encephalopathy	2 (3.6)	0
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	1 (1.8)	0

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.9.4 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Region (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.9.4.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

##### 4.1.4.1.9.4.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### 4.1.4.1.9.4.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45 n (%)	Non-Europe N=52 n (%)
<b>Serious Adverse Event of Special Interest</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
Serious Adverse Event of Special Interest	17 (37.8)	22 (42.3)
Cytokine Release Syndrome	5 (11.1)	14 (26.9)
Cytokine release syndrome	5 (11.1)	14 (26.9)
Hematological disorders including cytopenias	7 (15.6)	3 (5.8)
Anaemia	1 (2.2)	0
Febrile neutropenia	4 (8.9)	3 (5.8)
Neutropenia	3 (6.7)	0
Platelet count decreased	1 (2.2)	0
Infections	9 (20.0)	10 (19.2)
Bacteraemia	0	1 (1.9)
COVID-19	1 (2.2)	1 (1.9)
COVID-19 pneumonia	1 (2.2)	0
Diverticulitis	0	1 (1.9)
Human herpesvirus 6 encephalitis	1 (2.2)	0
Localised infection	1 (2.2)	0
Lower respiratory tract infection	0	1 (1.9)
Parainfluenzae virus infection	0	1 (1.9)
Perirectal abscess	1 (2.2)	0
Pneumonia	4 (8.9)	5 (9.6)
Pneumonia haemophilus	1 (2.2)	0
Progressive multifocal leukoencephalopathy	1 (2.2)	0
Pseudomonal bacteraemia	0	1 (1.9)
Rhinovirus infection	1 (2.2)	0
Sepsis	0	1 (1.9)
Serious neurological adverse reactions	2 (4.4)	1 (1.9)

	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45 n (%)	Non-Europe N=52 n (%)
<b>Serious Adverse Event of Special Interest</b>		
Encephalopathy	1 (2.2)	1 (1.9)
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	1 (2.2)	0

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.9.5 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.9.5.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

##### 4.1.4.1.9.5.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

##### 4.1.4.1.9.5.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39 n (%)	High N=58 n (%)
<b>Serious Adverse Event of Special Interest</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		

Serious Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39 n (%)	High N=58 n (%)
Serious Adverse Event of Special Interest	11 (28.2)	28 (48.3)
Cytokine Release Syndrome	6 (15.4)	13 (22.4)
Cytokine release syndrome	6 (15.4)	13 (22.4)
Hematological disorders including cytopenias	3 (7.7)	7 (12.1)
Anaemia	0	1 (1.7)
Febrile neutropenia	2 (5.1)	5 (8.6)
Neutropenia	2 (5.1)	1 (1.7)
Platelet count decreased	0	1 (1.7)
Infections	6 (15.4)	13 (22.4)
Bacteraemia	0	1 (1.7)
COVID-19	1 (2.6)	1 (1.7)
COVID-19 pneumonia	0	1 (1.7)
Diverticulitis	1 (2.6)	0
Human herpesvirus 6 encephalitis	0	1 (1.7)
Localised infection	0	1 (1.7)
Lower respiratory tract infection	0	1 (1.7)
Parainfluenzae virus infection	1 (2.6)	0
Perirectal abscess	1 (2.6)	0
Pneumonia	2 (5.1)	7 (12.1)
Pneumonia haemophilus	0	1 (1.7)
Progressive multifocal leukoencephalopathy	0	1 (1.7)
Pseudomonas bacteraemia	0	1 (1.7)
Rhinovirus infection	1 (2.6)	0
Sepsis	0	1 (1.7)
Serious neurological adverse reactions	1 (2.6)	2 (3.4)
Encephalopathy	1 (2.6)	1 (1.7)
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	0	1 (1.7)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### **4.1.4.1.9.6 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach histologischem Grad zu Studienbeginn ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.9.6.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

##### **4.1.4.1.9.6.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

##### **4.1.4.1.9.6.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

#### **4.1.4.1.9.7 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.9.7.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### 4.1.4.1.9.7.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### 4.1.4.1.9.7.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24 n (%)	3-4 lines N=46 n (%)	> 4 lines N=27 n (%)
<b>Serious Adverse Event of Special Interest</b>			
<b>Number of Subjects (n, %)</b>			
Serious Adverse Event of Special Interest	11 (45.8)	17 (37.0)	11 (40.7)
Cytokine Release Syndrome	4 (16.7)	9 (19.6)	6 (22.2)
Cytokine release syndrome	4 (16.7)	9 (19.6)	6 (22.2)
Hematological disorders including cytopenias	3 (12.5)	5 (10.9)	2 (7.4)
Anaemia	0	0	1 (3.7)
Febrile neutropenia	2 (8.3)	4 (8.7)	1 (3.7)
Neutropenia	1 (4.2)	2 (4.3)	0
Platelet count decreased	1 (4.2)	0	0
Infections	5 (20.8)	8 (17.4)	6 (22.2)
Bacteraemia	1 (4.2)	0	0
COVID-19	0	1 (2.2)	1 (3.7)
COVID-19 pneumonia	0	1 (2.2)	0
Diverticulitis	0	0	1 (3.7)
Human herpesvirus 6 encephalitis	0	1 (2.2)	0
Localised infection	0	1 (2.2)	0
Lower respiratory tract infection	1 (4.2)	0	0



Serious Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24 n (%)	3-4 lines N=46 n (%)	> 4 lines N=27 n (%)
Parainfluenzae virus infection	0	1 (2.2)	0
Perirectal abscess	0	1 (2.2)	0
Pneumonia	3 (12.5)	2 (4.3)	4 (14.8)
Pneumonia haemophilus	0	1 (2.2)	0
Progressive multifocal leukoencephalopathy	0	1 (2.2)	0
Pseudomonal bacteraemia	0	0	1 (3.7)
Rhinovirus infection	0	1 (2.2)	0
Sepsis	0	1 (2.2)	0
Serious neurological adverse reactions	1 (4.2)	2 (4.3)	0
Encephalopathy	1 (4.2)	1 (2.2)	0
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	0	1 (2.2)	0

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.9.8 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.9.8.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

##### 4.1.4.1.9.8.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

#### **4.1.4.1.9.8.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

#### **4.1.4.1.9.9 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger HSCT (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.9.9.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

##### **4.1.4.1.9.9.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

##### **4.1.4.1.9.9.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

#### **4.1.4.1.9.10 Subgruppenanalysen der Studie ELARA zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.9.10.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

##### **4.1.4.1.9.10.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

##### **4.1.4.1.9.10.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

#### 4.1.4.1.9.11 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.9.11.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

##### 4.1.4.1.9.11.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

##### 4.1.4.1.9.11.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Serious Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61 n (%)	No N=36 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
Serious Adverse Event of Special Interest	24 (39.3)	15 (41.7)
Cytokine Release Syndrome	14 (23.0)	5 (13.9)
Cytokine release syndrome	14 (23.0)	5 (13.9)
Hematological disorders including cytopenias	6 (9.8)	4 (11.1)
Anaemia	0	1 (2.8)
Febrile neutropenia	4 (6.6)	3 (8.3)
Neutropenia	3 (4.9)	0
Platelet count decreased	1 (1.6)	0

Serious Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61 n (%)	No N=36 n (%)
Infections	10 (16.4)	9 (25.0)
Bacteraemia	1 (1.6)	0
COVID-19	0	2 (5.6)
COVID-19 pneumonia	1 (1.6)	0
Diverticulitis	1 (1.6)	0
Human herpesvirus 6 encephalitis	0	1 (2.8)
Localised infection	0	1 (2.8)
Lower respiratory tract infection	0	1 (2.8)
Parainfluenzae virus infection	0	1 (2.8)
Perirectal abscess	1 (1.6)	0
Pneumonia	5 (8.2)	4 (11.1)
Pneumonia haemophilus	1 (1.6)	0
Progressive multifocal leukoencephalopathy	0	1 (2.8)
Pseudomonal bacteraemia	1 (1.6)	0
Rhinovirus infection	0	1 (2.8)
Sepsis	1 (1.6)	0
Serious neurological adverse reactions	2 (3.3)	1 (2.8)
Encephalopathy	2 (3.3)	0
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	0	1 (2.8)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.9.12 Subgruppenanalysen der Studie ELARA zu *Bulky Disease* zu Baseline (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.9.12.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### 4.1.4.1.9.12.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### 4.1.4.1.9.12.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Serious Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)	
	Yes N=63 n (%)	No N=34 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
Serious Adverse Event of Special Interest	27 (42.9)	12 (35.3)
Cytokine Release Syndrome	12 (19.0)	7 (20.6)
Cytokine release syndrome	12 (19.0)	7 (20.6)
Hematological disorders including cytopenias	8 (12.7)	2 (5.9)
Anaemia	1 (1.6)	0
Febrile neutropenia	5 (7.9)	2 (5.9)
Neutropenia	2 (3.2)	1 (2.9)
Platelet count decreased	1 (1.6)	0
Infections	12 (19.0)	7 (20.6)
Bacteraemia	0	1 (2.9)
COVID-19	1 (1.6)	1 (2.9)
COVID-19 pneumonia	1 (1.6)	0
Diverticulitis	0	1 (2.9)

Serious Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)	
	Yes N=63 n (%)	No N=34 n (%)
Human herpesvirus 6 encephalitis	1 (1.6)	0
Localised infection	1 (1.6)	0
Lower respiratory tract infection	1 (1.6)	0
Parainfluenzae virus infection	0	1 (2.9)
Perirectal abscess	0	1 (2.9)
Pneumonia	7 (11.1)	2 (5.9)
Pneumonia haemophilus	1 (1.6)	0
Progressive multifocal leukoencephalopathy	1 (1.6)	0
Pseudomonas bacteraemia	1 (1.6)	0
Rhinovirus infection	0	1 (2.9)
Sepsis	1 (1.6)	0
Serious neurological adverse reactions	3 (4.8)	0
Encephalopathy	2 (3.2)	0
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	1 (1.6)	0

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.9.13 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach *Bridging Therapy* (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.9.13.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

**4.1.4.1.9.13.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

**4.1.4.1.9.13.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

	Tisagenlecleucel	
	Bridging therapy	
	Yes N=46 n (%)	No N=51 n (%)
<b>Serious Adverse Event of Special Interest</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
Serious Adverse Event of Special Interest	18 (39.1)	21 (41.2)
Cytokine Release Syndrome	10 (21.7)	9 (17.6)
Cytokine release syndrome	10 (21.7)	9 (17.6)
Hematological disorders including cytopenias	5 (10.9)	5 (9.8)
Anaemia	0	1 (2.0)
Febrile neutropenia	3 (6.5)	4 (7.8)
Neutropenia	2 (4.3)	1 (2.0)
Platelet count decreased	0	1 (2.0)
Infections	7 (15.2)	12 (23.5)
Bacteraemia	0	1 (2.0)
COVID-19	1 (2.2)	1 (2.0)
COVID-19 pneumonia	1 (2.2)	0
Diverticulitis	0	1 (2.0)
Human herpesvirus 6 encephalitis	0	1 (2.0)
Localised infection	0	1 (2.0)
Lower respiratory tract infection	1 (2.2)	0
Parainfluenzae virus infection	0	1 (2.0)
Perirectal abscess	0	1 (2.0)
Pneumonia	3 (6.5)	6 (11.8)
Pneumonia haemophilus	1 (2.2)	0
Progressive multifocal leukoencephalopathy	0	1 (2.0)
Pseudomonal bacteraemia	0	1 (2.0)
Rhinovirus infection	0	1 (2.0)



	Tisagenlecleucel	
	Bridging therapy	
	Yes N=46 n (%)	No N=51 n (%)
<b>Serious Adverse Event of Special Interest</b>		
Sepsis	1 (2.2)	0
Serious neurological adverse reactions	2 (4.3)	1 (2.0)
Encephalopathy	2 (4.3)	0
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	0	1 (2.0)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.9.14 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.9.14.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

##### 4.1.4.1.9.14.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

**4.1.4.1.9.14.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

<b>Serious Adverse Event of Special Interest</b>	<b>Tisagenlecleucel</b>	
	<b>Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry</b>	
	<b>&lt;=ULN N=56 n (%)</b>	<b>&gt;ULN N=41 n (%)</b>
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
Serious Adverse Event of Special Interest	19 (33.9)	20 (48.8)
Cytokine Release Syndrome	9 (16.1)	10 (24.4)
Cytokine release syndrome	9 (16.1)	10 (24.4)
Hematological disorders including cytopenias	3 (5.4)	7 (17.1)
Anaemia	1 (1.8)	0
Febrile neutropenia	1 (1.8)	6 (14.6)
Neutropenia	2 (3.6)	1 (2.4)
Platelet count decreased	0	1 (2.4)
Infections	11 (19.6)	8 (19.5)
Bacteraemia	0	1 (2.4)
COVID-19	0	2 (4.9)
COVID-19 pneumonia	0	1 (2.4)
Diverticulitis	1 (1.8)	0
Human herpesvirus 6 encephalitis	0	1 (2.4)
Localised infection	0	1 (2.4)
Lower respiratory tract infection	0	1 (2.4)
Parainfluenzae virus infection	1 (1.8)	0
Perirectal abscess	1 (1.8)	0
Pneumonia	7 (12.5)	2 (4.9)
Pneumonia haemophilus	1 (1.8)	0
Progressive multifocal leukoencephalopathy	0	1 (2.4)
Pseudomonal bacteraemia	0	1 (2.4)
Rhinovirus infection	0	1 (2.4)
Sepsis	1 (1.8)	0
Serious neurological adverse reactions	2 (3.6)	1 (2.4)
Encephalopathy	2 (3.6)	0
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	0	1 (2.4)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

**4.1.4.1.9.15 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.4.1.9.15.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

**4.1.4.1.9.15.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

**4.1.4.1.9.15.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

**4.1.4.1.9.16 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach US-Zentren; (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

**4.1.4.1.9.16.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### 4.1.4.1.9.16.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### 4.1.4.1.9.16.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=27 n (%)	No N=70 n (%)
<b>Serious Adverse Event of Special Interest</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
Serious Adverse Event of Special Interest	11 (40.7)	28 (40.0)
Cytokine Release Syndrome	9 (33.3)	10 (14.3)
Cytokine release syndrome	9 (33.3)	10 (14.3)
Hematological disorders including cytopenias	0	10 (14.3)
Anaemia	0	1 (1.4)
Febrile neutropenia	0	7 (10.0)
Neutropenia	0	3 (4.3)
Platelet count decreased	0	1 (1.4)
Infections	4 (14.8)	15 (21.4)
Bacteraemia	0	1 (1.4)
COVID-19	1 (3.7)	1 (1.4)
COVID-19 pneumonia	0	1 (1.4)
Diverticulitis	1 (3.7)	0
Human herpesvirus 6 encephalitis	0	1 (1.4)
Localised infection	0	1 (1.4)
Lower respiratory tract infection	0	1 (1.4)

Serious Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=27 n (%)	No N=70 n (%)
Parainfluenzae virus infection	0	1 (1.4)
Perirectal abscess	0	1 (1.4)
Pneumonia	2 (7.4)	7 (10.0)
Pneumonia haemophilus	0	1 (1.4)
Progressive multifocal leukoencephalopathy	0	1 (1.4)
Pseudomonal bacteraemia	1 (3.7)	0
Rhinovirus infection	0	1 (1.4)
Sepsis	0	1 (1.4)
Serious neurological adverse reactions	0	3 (4.3)
Encephalopathy	0	2 (2.9)
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	0	1 (1.4)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.9.17 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.9.17.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

##### 4.1.4.1.9.17.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### 4.1.4.1.9.17.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

Serious Adverse Event of Special Interest	Tisagenlecleucel	
	Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline	
	Low tumor burden N=72 n (%)	High tumor burden N=20 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
Serious Adverse Event of Special Interest	26 (36.1)	12 (60.0)
Cytokine Release Syndrome	15 (20.8)	4 (20.0)
Cytokine release syndrome	15 (20.8)	4 (20.0)
Hematological disorders including cytopenias	5 (6.9)	5 (25.0)
Anaemia	1 (1.4)	0
Febrile neutropenia	3 (4.2)	4 (20.0)
Neutropenia	2 (2.8)	1 (5.0)
Platelet count decreased	0	1 (5.0)
Infections	12 (16.7)	6 (30.0)
Bacteraemia	1 (1.4)	0
COVID-19	1 (1.4)	1 (5.0)
COVID-19 pneumonia	0	1 (5.0)
Diverticulitis	1 (1.4)	0
Human herpesvirus 6 encephalitis	1 (1.4)	0
Localised infection	1 (1.4)	0
Lower respiratory tract infection	0	1 (5.0)
Perirectal abscess	1 (1.4)	0
Pneumonia	6 (8.3)	3 (15.0)
Pneumonia haemophilus	1 (1.4)	0
Progressive multifocal leukoencephalopathy	1 (1.4)	0
Pseudomonal bacteraemia	0	1 (5.0)
Rhinovirus infection	1 (1.4)	0
Sepsis	1 (1.4)	0
Serious neurological adverse reactions	3 (4.2)	0

	Tisagenlecleucel	
	Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline	
	Low tumor burden N=72 n (%)	High tumor burden N=20 n (%)
<b>Serious Adverse Event of Special Interest</b>		
Encephalopathy	2 (2.8)	0
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	1 (1.4)	0

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.9.18 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach doppelter Refraktärität (ITT-Population, *Safety-Population*. Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.9.18.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

##### 4.1.4.1.9.18.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

**4.1.4.1.9.18.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes N=66 n (%)	No N=31 n (%)
<b>Serious Adverse Event of Special Interest</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
Serious Adverse Event of Special Interest	23 (34.8)	16 (51.6)
Cytokine Release Syndrome	13 (19.7)	6 (19.4)
Cytokine release syndrome	13 (19.7)	6 (19.4)
Hematological disorders including cytopenias	7 (10.6)	3 (9.7)
Anaemia	1 (1.5)	0
Febrile neutropenia	5 (7.6)	2 (6.5)
Neutropenia	2 (3.0)	1 (3.2)
Platelet count decreased	0	1 (3.2)
Infections	11 (16.7)	8 (25.8)
Bacteraemia	0	1 (3.2)
COVID-19	2 (3.0)	0
COVID-19 pneumonia	1 (1.5)	0
Diverticulitis	1 (1.5)	0
Human herpesvirus 6 encephalitis	1 (1.5)	0
Localised infection	1 (1.5)	0
Lower respiratory tract infection	0	1 (3.2)
Parainfluenzae virus infection	0	1 (3.2)
Perirectal abscess	1 (1.5)	0
Pneumonia	4 (6.1)	5 (16.1)
Pneumonia haemophilus	1 (1.5)	0
Progressive multifocal leukoencephalopathy	1 (1.5)	0
Pseudomonal bacteraemia	1 (1.5)	0
Rhinovirus infection	1 (1.5)	0
Sepsis	1 (1.5)	0
Serious neurological adverse reactions	2 (3.0)	1 (3.2)
Encephalopathy	1 (1.5)	1 (3.2)
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	1 (1.5)	0



	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes	No
	N=66	N=31
Serious Adverse Event of Special Interest	n (%)	n (%)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.9.19 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Abstammung (ITT-Population, *Safety-Population*. Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.9.19.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

##### 4.1.4.1.9.19.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

##### 4.1.4.1.9.19.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

#### **4.1.4.1.9.20 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Ethnie (ITT-Population, Safety-Population. Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.9.20.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

##### **4.1.4.1.9.20.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

##### **4.1.4.1.9.20.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

**4.1.4.1.10 Subgruppenanalyse der SUE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT aus ELARA (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

**4.1.4.1.11 Subgruppenanalyse der potenziellen SUESI (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

**4.1.4.1.12 Subgruppenanalyse schwerwiegendes neurologisches Ereignis (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

#### 4.1.4.1.13 Subgruppenanalyse CRS (ITT-Population, *Safety*-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.13.1 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Alter (ITT-Population, *Safety*-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

###### 4.1.4.1.13.1.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

###### 4.1.4.1.13.1.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

###### 4.1.4.1.13.1.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

	Tisagenlecleucel	
	Age	
	< 65 years N=73 n (%)	>= 65 years N=24 n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one CRS	37 (50.7)	11 (45.8)
CRS by Grade		
1	19 (26.0)	8 (33.3)
2	18 (24.7)	2 (8.3)
3	0	1 (4.2)
CRS Grade 3+4 combined	0	1 (4.2)
CRS without disease related	37 (50.7)	11 (45.8)
CRS Grade 3+4 combined without disease related	0	1 (4.2)

		Tisagenlecleucel	
		Age	
		< 65 years N=73 n (%)	>= 65 years N=24 n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>			
N:	Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.			

#### 4.1.4.1.13.2 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Geschlecht (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.13.2.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

##### 4.1.4.1.13.2.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

##### 4.1.4.1.13.2.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

		Tisagenlecleucel	
		Gender	
		Female N=33 n (%)	Male N=64 n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>			
<b>Number of Subjects (n, %)</b>			
At least one CRS		17 (51.5)	31 (48.4)
CRS by Grade			
1		3 (9.1)	24 (37.5)
2		14 (42.4)	6 (9.4)
3		0	1 (1.6)

	Tisagenlecleucel	
	Gender	
	Female N=33 n (%)	Male N=64 n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>		
CRS Grade 3+4 combined	0	1 (1.6)
CRS without disease related	17 (51.5)	31 (48.4)
CRS Grade 3+4 combined without disease related	0	1 (1.6)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

#### 4.1.4.1.13.3 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Krankheitsschwere gemäß ECOG PS; (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.13.3.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

##### 4.1.4.1.13.3.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

**4.1.4.1.13.3.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

	Tisagenlecleucel	
	Severity of Disease (By ECOG Performance Status)	
	0 N=55 n (%)	>=1 N=42 n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one CRS	29 (52.7)	19 (45.2)
CRS by Grade		
1	15 (27.3)	12 (28.6)
2	13 (23.6)	7 (16.7)
3	1 (1.8)	0
CRS Grade 3+4 combined	1 (1.8)	0
CRS without disease related	29 (52.7)	19 (45.2)
CRS Grade 3+4 combined without disease related	1 (1.8)	0
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.13.4 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Region (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.13.4.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

**4.1.4.1.13.4.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

**4.1.4.1.13.4.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

	Tisagenlecleucel	
	Region	
	Europe N=45 n (%)	Non-Europe N=52 n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one CRS	21 (46.7)	27 (51.9)
CRS by Grade		
1	11 (24.4)	16 (30.8)
2	10 (22.2)	10 (19.2)
3	0	1 (1.9)
CRS Grade 3+4 combined	0	1 (1.9)
CRS without disease related	21 (46.7)	27 (51.9)
CRS Grade 3+4 combined without disease related	0	1 (1.9)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.13.5 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach FLIPI zu Studienbeginn (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.13.5.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

**4.1.4.1.13.5.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups



**4.1.4.1.13.5.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

Cytokine Release Syndrome (CRS)	Tisagenlecleucel	
	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) at study entry	
	Low/Intermediate N=39 n (%)	High N=58 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one CRS	16 (41.0)	32 (55.2)
CRS by Grade		
1	10 (25.6)	17 (29.3)
2	6 (15.4)	14 (24.1)
3	0	1 (1.7)
CRS Grade 3+4 combined	0	1 (1.7)
CRS without disease related	16 (41.0)	32 (55.2)
CRS Grade 3+4 combined without disease related	0	1 (1.7)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.13.6 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach histologischem Grad zu Studienbeginn ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.13.6.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

**4.1.4.1.13.6.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### 4.1.4.1.13.6.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

#### 4.1.4.1.13.7 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.13.7.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

##### 4.1.4.1.13.7.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

##### 4.1.4.1.13.7.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---

	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24 n (%)	3-4 lines N=46 n (%)	> 4 lines N=27 n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>			
<b>Number of Subjects (n, %)</b>			
At least one CRS	13 (54.2)	22 (47.8)	13 (48.1)
CRS by Grade			

	Tisagenlecleucel		
	Number of prior lines of antineoplastic therapy		
	<=2 lines N=24 n (%)	3-4 lines N=46 n (%)	> 4 lines N=27 n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>			
1	9 (37.5)	11 (23.9)	7 (25.9)
2	4 (16.7)	10 (21.7)	6 (22.2)
3	0	1 (2.2)	0
CRS Grade 3+4 combined	0	1 (2.2)	0
CRS without disease related	13 (54.2)	22 (47.8)	13 (48.1)
CRS Grade 3+4 combined without disease related	0	1 (2.2)	0
N: Number of patients included in the analysis.			
n: Number of subjects within parameter.			

#### 4.1.4.1.13.8 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger PI3K-Inhibitor-Therapie (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.13.8.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

##### 4.1.4.1.13.8.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

**4.1.4.1.13.8.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

	Tisagenlecleucel	
	PI3K inhibitor use	
	Naïve N=77 n (%)	Pre-treated N=20 n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one CRS	37 (48.1)	11 (55.0)
CRS by Grade		
1	21 (27.3)	6 (30.0)
2	15 (19.5)	5 (25.0)
3	1 (1.3)	0
CRS Grade 3+4 combined	1 (1.3)	0
CRS without disease related	37 (48.1)	11 (55.0)
CRS Grade 3+4 combined without disease related	1 (1.3)	0
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.13.9 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach vorheriger HSCT (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.13.9.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

**4.1.4.1.13.9.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### 4.1.4.1.13.9.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

#### 4.1.4.1.13.10 Subgruppenanalysen der Studie ELARA zum Krankheitsstatus vor der letzten antineoplastischen Therapie (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.13.10.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

##### 4.1.4.1.13.10.2 Während der Lymphozyten-Depletion

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

##### 4.1.4.1.13.10.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

---

	Tisagenlecleucel	
	Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy	
	Refractory	Relapsed
	N=74	N=18
	n (%)	n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		

	Tisagenlecleucel	
	Disease status to last line of prior anti-neoplastic therapy	
	Refractory N=74 n (%)	Relapsed N=18 n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>		
At least one CRS	35 (47.3)	10 (55.6)
CRS by Grade		
1	23 (31.1)	4 (22.2)
2	12 (16.2)	6 (33.3)
CRS without disease related	35 (47.3)	10 (55.6)

N: Number of patients included in the analysis.  
n: Number of subjects within parameter.

#### 4.1.4.1.13.11 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Beginn der Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.13.11.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

##### 4.1.4.1.13.11.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### 4.1.4.1.13.11.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

	Tisagenlecleucel	
	Progression of disease within 24 months (POD24) from initiation of first-line anti-CD20 mAb containing therapy	
	Yes N=61 n (%)	No N=36 n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one CRS	25 (41.0)	23 (63.9)
CRS by Grade		
1	14 (23.0)	13 (36.1)
2	10 (16.4)	10 (27.8)
3	1 (1.6)	0
CRS Grade 3+4 combined	1 (1.6)	0
CRS without disease related	25 (41.0)	23 (63.9)
CRS Grade 3+4 combined without disease related	1 (1.6)	0
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

#### 4.1.4.1.13.12 Subgruppenanalysen der Studie ELARA zu *Bulky Disease* zu Baseline (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.13.12.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

##### 4.1.4.1.13.12.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### 4.1.4.1.13.12.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

	Tisagenlecleucel	
	Bulky disease at baseline (defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3cm)	
	Yes N=63 n (%)	No N=34 n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one CRS	36 (57.1)	12 (35.3)
CRS by Grade		
1	19 (30.2)	8 (23.5)
2	16 (25.4)	4 (11.8)
3	1 (1.6)	0
CRS Grade 3+4 combined	1 (1.6)	0
CRS without disease related	36 (57.1)	12 (35.3)
CRS Grade 3+4 combined without disease related	1 (1.6)	0
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

#### 4.1.4.1.13.13 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Bridging Therapy (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.13.13.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups



#### 4.1.4.1.13.13.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### 4.1.4.1.13.13.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

	Tisagenlecleucel	
	Bridging therapy	
	Yes N=46 n (%)	No N=51 n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one CRS	27 (58.7)	21 (41.2)
CRS by Grade		
1	15 (32.6)	12 (23.5)
2	11 (23.9)	9 (17.6)
3	1 (2.2)	0
CRS Grade 3+4 combined	1 (2.2)	0
CRS without disease related	27 (58.7)	21 (41.2)
CRS Grade 3+4 combined without disease related	1 (2.2)	0
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

#### 4.1.4.1.13.14 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach LDH zu Studienbeginn (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.13.14.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### 4.1.4.1.13.14.2 Während der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### 4.1.4.1.13.14.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion

	Tisagenlecleucel	
	Lactate dehydrogenase (LDH) at study entry	
	<=ULN N=56 n (%)	>ULN N=41 n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one CRS	24 (42.9)	24 (58.5)
CRS by Grade		
1	15 (26.8)	12 (29.3)
2	8 (14.3)	12 (29.3)
3	1 (1.8)	0
CRS Grade 3+4 combined	1 (1.8)	0
CRS without disease related	24 (42.9)	24 (58.5)
CRS Grade 3+4 combined without disease related	1 (1.8)	0
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

#### 4.1.4.1.13.15 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach R2-Anwendung, Nutzung von Lenalidomid und Rituximab innerhalb einer Therapie (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)

##### 4.1.4.1.13.15.1 Vor der Lymphozyten-Depletion

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

#### **4.1.4.1.13.15.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

#### **4.1.4.1.13.15.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

#### **4.1.4.1.13.16 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach US-Zentren; (ITT-Population, *Safety-Population*, Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.13.16.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

##### **4.1.4.1.13.16.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

**4.1.4.1.13.16.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

	Tisagenlecleucel	
	US sites	
	Yes N=27 n (%)	No N=70 n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one CRS	12 (44.4)	36 (51.4)
CRS by Grade		
1	7 (25.9)	20 (28.6)
2	5 (18.5)	15 (21.4)
3	0	1 (1.4)
CRS Grade 3+4 combined	0	1 (1.4)
CRS without disease related	12 (44.4)	36 (51.4)
CRS Grade 3+4 combined without disease related	0	1 (1.4)
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.13.17 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach gesamtem metabolischen Tumolvolumen zu Studienbeginn (ITT-Population, Safety-Population, Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.13.17.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

**4.1.4.1.13.17.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

**4.1.4.1.13.17.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

	Tisagenlecleucel	
	Total Metabolic tumor volume (MTV) at baseline	
	Low tumor burden N=72 n (%)	High tumor burden N=20 n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one CRS	34 (47.2)	11 (55.0)
CRS by Grade		
1	18 (25.0)	8 (40.0)
2	15 (20.8)	3 (15.0)
3	1 (1.4)	0
CRS Grade 3+4 combined	1 (1.4)	0
CRS without disease related	34 (47.2)	11 (55.0)
CRS Grade 3+4 combined without disease related	1 (1.4)	0
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.13.18 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach doppelter Refraktaritat (ITT-Population, Safety-Population. Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.13.18.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

**4.1.4.1.13.18.2 Wahrend der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

**4.1.4.1.13.18.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

	Tisagenlecleucel	
	Double refractory (defined as subjects who failed to respond or relapsed within 6 months following therapy with anti-CD20 and alkylating agents, any regimen)	
	Yes N=66 n (%)	No N=31 n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>		
<b>Number of Subjects (n, %)</b>		
At least one CRS	32 (48.5)	16 (51.6)
CRS by Grade		
1	18 (27.3)	9 (29.0)
2	13 (19.7)	7 (22.6)
3	1 (1.5)	0
CRS Grade 3+4 combined	1 (1.5)	0
CRS without disease related	32 (48.5)	16 (51.6)
CRS Grade 3+4 combined without disease related	1 (1.5)	0
N: Number of patients included in the analysis.		
n: Number of subjects within parameter.		

**4.1.4.1.13.19 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Abstammung (ITT-Population, Safety-Population. Datenschnitt vom 03.08.2021)****4.1.4.1.13.19.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

**4.1.4.1.13.19.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

#### **4.1.4.1.13.19.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

#### **4.1.4.1.13.20 Subgruppenanalysen der Studie ELARA nach Ethnie (ITT-Population, Safety-Population. Datenschnitt vom 03.08.2021)**

##### **4.1.4.1.13.20.1 Vor der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

##### **4.1.4.1.13.20.2 Während der Lymphozyten-Depletion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---

##### **4.1.4.1.13.20.3 Nach der Tisagenlecleucel-Infusion**

---

There were no observations which met the report criteria for any of the subgroups

---



## 4.2 Ergänzende Daten des indirekten Vergleichs von ELARA (Datenschnitt vom 03.08.2021) und ReCORD-FL

### 4.2.1 Behandlungsschema der Patienten in ELARA und in ReCORD-FL vor und nach der Gewichtung in der ausgewählten Therapielinie

CCTL019E2202 vs CCTL019E2001 - Analysis cut-off date: 03Aug2021

Table 3 (Page 1 of 6)  
Treatment regimen patient received in E2202 study and ReCORD before and after weighting at selected line

Treatment regimen	German patients - ReCORD		All patients - ReCORD		E2202 N=97
	Before weighting ReCORD N=19	After weighting ReCORD N=8.2	Before weighting ReCORD N=143	After weighting ReCORD N=99.0	
BR	1 (5.3)	0.5 (5.8)	11 (7.7)	6.2 (6.3)	0
BTKi	0	0	1 (0.7)	0.3 (0.3)	0
Bendamustine	0	0	6 (4.2)	5.7 (5.7)	0
Bendamustine+ CTL019Trial	0	0	2 (1.4)	1.8 (1.8)	0
Bendamustine+ Obinutuzumab	0	0	2 (1.4)	2.0 (2.0)	0
CTL019Trial	0	0	1 (0.7)	2.4 (2.4)	0
Carboplatin+ Carmustine+ Etoposide+ Ifosfamide+ Rituximab+ Cytarabine+ Melphalan	0	0	1 (0.7)	1.1 (1.2)	0
Carboplatin+ Etoposide+ Ifosfamide+ Rituximab+ Radiotherapy+ OtherTx	0	0	1 (0.7)	1.3 (1.4)	0
Carmustine+ Chlorambucil+ Cyclophosphamide+ Dexamethasone+ Doxorubicin+ Etoposide+ Vincristine+	0	0	1 (0.7)	0.8 (0.8)	0

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

Treatment regimen	German patients - ReCORD		All patients - ReCORD		E2202 N=97
	Before weighting ReCORD N=19	After weighting ReCORD N=8.2	Before weighting ReCORD N=143	After weighting ReCORD N=99.0	
Cytarabine+ Melphalan+ Methotrexate					
Carmustine+ Cyclophosphamide+	1 (5.3)	0.5 (6.1)	1 (0.7)	0.5 (0.5)	0
Dexamethasone+ Etoposide+ Cytarabine+					
Melphalan+ Oxaliplatin					

/pub\_1/pgm/eff/e2202\_itc\_record\_t3.sas@@/main/5-08FEB2022:11:21

Final

CCTL019E2202 vs CCTL019E2001 - Analysis cut-off date: 03Aug2021

Table 3 (Page 2 of 6)  
Treatment regimen patient received in E2202 study and ReCORD before and after weighting at selected line

Treatment regimen	German patients - ReCORD		All patients - ReCORD		E2202 N=97
	Before weighting ReCORD N=19	After weighting ReCORD N=8.2	Before weighting ReCORD N=143	After weighting ReCORD N=99.0	
Carmustine+ Dexamethasone+ Etoposide+	1 (5.3)	0.6 (6.8)	1 (0.7)	0.6 (0.6)	0
Rituximab+ Cytarabine+ Melphalan+					
Oxaliplatin					
Carmustine+ Etoposide+ Cytarabine+	1 (5.3)	0.3 (3.1)	1 (0.7)	0.3 (0.3)	0
Melphalan					
Cisplatin+ Cyclophosphamide+	0	0	1 (0.7)	1.6 (1.6)	0

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

Treatment regimen	German patients - ReCORD		All patients - ReCORD		E2202 N=97
	Before weighting ReCORD N=19	After weighting ReCORD N=8.2	Before weighting ReCORD N=143	After weighting ReCORD N=99.0	
Dexamethasone+ Fludarabine+ Gemcitabine+ Axicabtagene					
Cisplatin+ Cyclophosphamide+ Etoposide+ Fludarabine+ Ifosfamide+	0	0	1 (0.7)	0.5 (0.5)	0
Prednisolone+ Rituximab+ Cytarabine+ OtherTx					
Cisplatin+ Dexamethasone+ Etoposide+ Ifosfamide+ Rituximab	0	0	1 (0.7)	1.3 (1.3)	0
Cisplatin+ Dexamethasone+ Gemcitabine	0	0	1 (0.7)	1.2 (1.3)	0
Cisplatin+ Dexamethasone+ Gemcitabine+ Rituximab	0	0	1 (0.7)	1.3 (1.3)	0
Cisplatin+ Etoposide+ Prednisolone+	0	0	1 (0.7)	1.0 (1.1)	0

/pub\_1/pgm/eff/e2202\_itc\_record\_t3.sas@@/main/5-08FEB2022:11:21

Final

## CCTL019E2202 vs CCTL019E2001 - Analysis cut-off date: 03Aug2021

**Table 3 (Page 3 of 6)**  
**Treatment regimen patient received in E2202 study and ReCORD before and after weighting at selected line**

Treatment regimen	German patients - ReCORD		All patients - ReCORD		E2202 N=97
	Before weighting ReCORD N=19	After weighting ReCORD N=8.2	Before weighting ReCORD N=143	After weighting ReCORD N=99.0	
Cytarabine					
Cyclophosphamide+ Dexamethasone	1 (5.3)	0.5 (6.2)	1 (0.7)	0.5 (0.5)	0
Cyclophosphamide+ Dexamethasone+ Doxorubicin+ Rituximab+ Vincristine+ Cytarabine+ Methotrexate	0	0	1 (0.7)	2.0 (2.0)	0
Cyclophosphamide+ Dexamethasone+ Rituximab	0	0	1 (0.7)	0.4 (0.4)	0
Cyclophosphamide+ Doxorubicin+ Prednisone+ Vincristine	0	0	2 (1.4)	2.2 (2.2)	0
Cyclophosphamide+ Etoposide+ Ifosfamide+ Prednisolone+ Cytarabine+ Methotrexate	1 (5.3)	0.9 (11.3)	1 (0.7)	0.9 (0.9)	0
Cyclophosphamide+ Fludarabine	0	0	3 (2.1)	1.3 (1.3)	0
Cyclophosphamide+ Fludarabine+ CTL019Trial	1 (5.3)	0.5 (5.6)	1 (0.7)	0.5 (0.5)	0
Cyclophosphamide+ Fludarabine+ Mitoxantrone+ Rituximab	0	0	1 (0.7)	0.6 (0.6)	0
Cyclophosphamide+ Fludarabine+	1 (5.3)	0.6 (6.8)	5 (3.5)	2.0 (2.0)	0

/pub\_1/pgm/eff/e2202\_itc\_record\_t3.sas@@/main/5-08FEB2022:11:21

Final

## CCTL019E2202 vs CCTL019E2001 - Analysis cut-off date: 03Aug2021

**Table 3 (Page 4 of 6)**  
**Treatment regimen patient received in E2202 study and ReCORD before and after weighting at selected line**

Treatment regimen	German patients - ReCORD		All patients - ReCORD		E2202 N=97
	Before weighting ReCORD N=19	After weighting ReCORD N=8.2	Before weighting ReCORD N=143	After weighting ReCORD N=99.0	
Rituximab					
Cyclophosphamide+ Fludarabine+	0	0	1 (0.7)	0.8 (0.8)	0
Rituximab+ Melphalan					
DHAP	0	0	1 (0.7)	2.7 (2.7)	0
Dexamethasone	1 (5.3)	0.1 (1.6)	1 (0.7)	0.1 (0.1)	0
Dexamethasone+ Cytarabine+ Oxaliplatin	0	0	1 (0.7)	0.3 (0.3)	0
Dexamethasone+ Gemcitabine	0	0	1 (0.7)	1.3 (1.3)	0
Dexamethasone+ Rituximab	1 (5.3)	0.2 (2.6)	1 (0.7)	0.2 (0.2)	0
Dexamethasone+ Rituximab+ Cytarabine	1 (5.3)	0.6 (7.1)	1 (0.7)	0.6 (0.6)	0
Dexamethasone+ Rituximab+ Cytarabine+	0	0	1 (0.7)	0.3 (0.3)	0
Oxaliplatin					
Doxorubicin+ Gemcitabine	0	0	1 (0.7)	0.8 (0.8)	0
Doxorubicin+ Gemcitabine+ Prednisone	0	0	1 (0.7)	0.9 (0.9)	0
Etoposide+ Ifosfamide	0	0	1 (0.7)	1.0 (1.0)	0
Etoposide+ Ifosfamide+ Cytarabine+	0	0	1 (0.7)	0.2 (0.2)	0
Methotrexate					
Etoposide+ Ifosfamide+ Mitoxantrone+	0	0	2 (1.4)	0.8 (0.8)	0
Rituximab					

## CCTL019E2202 vs CCTL019E2001 - Analysis cut-off date: 03Aug2021

Table 3 (Page 5 of 6)  
Treatment regimen patient received in E2202 study and ReCORD before and after weighting at selected line

Treatment regimen	German patients - ReCORD		All patients - ReCORD		E2202 N=97
	Before weighting ReCORD N=19	After weighting ReCORD N=8.2	Before weighting ReCORD N=143	After weighting ReCORD N=99.0	
Etoposide+ Ifosfamide+ Rituximab	0	0	3 (2.1)	1.0 (1.0)	0
Etoposide+ Rituximab+ OtherTx	0	0	1 (0.7)	0.7 (0.7)	0
Fludarabine	0	0	1 (0.7)	0.5 (0.5)	0
Gemcitabine	0	0	1 (0.7)	0.2 (0.2)	0
Gemcitabine+ OtherTx	0	0	1 (0.7)	1.0 (1.0)	0
Gemcitabine+ Oxaliplatin	0	0	1 (0.7)	0.1 (0.1)	0
Gemcitabine+ Rituximab	0	0	1 (0.7)	0.4 (0.4)	0
IbritumomabTiuxetan	0	0	1 (0.7)	0.8 (0.8)	0
IbritumomabTiuxetan+ Rituximab	0	0	1 (0.7)	0.3 (0.3)	0
Idelalisib	1 (5.3)	0.2 (2.5)	7 (4.9)	6.0 (6.0)	0
Idelalisib+ Rituximab	0	0	2 (1.4)	2.5 (2.5)	0
Kymriah	0	0	0	0	97 (100)
Lenalidomide+ Obinutuzumab	0	0	1 (0.7)	0.3 (0.3)	0
Lenalidomide+ Rituximab	0	0	3 (2.1)	2.1 (2.1)	0
Nivolumab	0	0	1 (0.7)	0.3 (0.3)	0

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

Treatment regimen	German patients - ReCORD		All patients - ReCORD		E2202 N=97
	Before weighting ReCORD N=19	After weighting ReCORD N=8.2	Before weighting ReCORD N=143	After weighting ReCORD N=99.0	
Obinutuzumab	0	0	2 (1.4)	1.3 (1.4)	0
Obinutuzumab+ Avadomide	0	0	2 (1.4)	0.6 (0.6)	0
Obinutuzumab+ Venetoclax	0	0	1 (0.7)	0.7 (0.7)	0

/pub\_1/pgm/eff/e2202\_itc\_record\_t3.sas@@/main/5-08FEB2022:11:21 Final

CCTL019E2202 vs CCTL019E2001 - Analysis cut-off date: 03Aug2021

Table 3 (Page 6 of 6)  
Treatment regimen patient received in E2202 study and ReCORD before and after weighting at selected line

Treatment regimen	German patients - ReCORD		All patients - ReCORD		E2202 N=97
	Before weighting ReCORD N=19	After weighting ReCORD N=8.2	Before weighting ReCORD N=143	After weighting ReCORD N=99.0	
OtherTx	0	0	5 (3.5)	2.9 (2.9)	0
Pembrolizumab	0	0	2 (1.4)	2.4 (2.5)	0
Prednisolone+ Rituximab	0	0	1 (0.7)	0.4 (0.4)	0
Prednisone+ Radiotherapy	0	0	1 (0.7)	1.5 (1.5)	0
R-CHOP	1 (5.3)	0.3 (3.6)	4 (2.8)	1.8 (1.8)	0
R-DHAP	1 (5.3)	0.5 (6.2)	1 (0.7)	0.5 (0.5)	0
R-EPOCH	0	0	2 (1.4)	2.8 (2.9)	0
RICE	0	0	5 (3.5)	3.8 (3.8)	0

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

Treatment regimen	German patients - ReCORD		All patients - ReCORD		E2202 N=97
	Before weighting ReCORD N=19	After weighting ReCORD N=8.2	Before weighting ReCORD N=143	After weighting ReCORD N=99.0	
Radiotherapy	1 (5.3)	0.5 (5.9)	6 (4.2)	3.0 (3.1)	0
Rituximab	1 (5.3)	0.4 (4.3)	13 (9.1)	6.4 (6.4)	0
Rituximab+ AntiCD79	1 (5.3)	0.4 (5.3)	1 (0.7)	0.4 (0.4)	0
Rituximab+ BTKi	0	0	1 (0.7)	0.9 (0.9)	0
Rituximab+ Bortezomib	0	0	1 (0.7)	0.6 (0.6)	0
Rituximab+ OtherTx	1 (5.3)	0.3 (4.1)	1 (0.7)	0.3 (0.3)	0
Rituximab+ Radiotherapy	0	0	1 (0.7)	1.0 (1.0)	0
Tazemetostat	0	0	2 (1.4)	0.8 (0.8)	0
TxUnknown	1 (5.3)	0.4 (5.3)	1 (0.7)	0.4 (0.4)	0

/pub\_1/pgm/eff/e2202\_itc\_record\_t3.sas@@/main/5-08FEB2022:11:21

Final



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

#### 4.2.2 Sensitivitätsanalyse 1 im Rahmen des indirekten Vergleiches von ELARA und ReCORD-FL: Patienten mit mindestens einer in Frage kommenden Therapielinie, die im Jahr 2014 oder später begonnen wurde

	<b>E2202</b>	<b>Before Weighting</b>	<b>After Weighting</b>	<b>E2202</b>	<b>Before Weighting</b>	<b>After Weighting</b>
	<b>Enrolled</b>	<b>ReCORD</b>	<b>ReCORD</b>	<b>Enrolled</b>	<b>ReCORD</b>	<b>ReCORD</b>
	based on survival data within the first 24 months <sup>b</sup>			without censoring for data cut		
<b>Response rate</b>	<b>N=97</b>	<b>N=60</b>	<b>N=95.1<sup>a</sup></b>	<b>N=97</b>	<b>N=60</b>	<b>N=95.1<sup>a</sup></b>
CR, 95% CI	69.1 (59.9, 78.2)	35.0 (23.0, 47.0)	30.5 (13.1, 47.8)	69.1 (59.9, 78.2)	35.0 (23.0, 47.0)	30.5 (13.1, 47.8)
ORR, 95% CI	85.6 (78.7, 92.4)	65.0 (53.0, 77.0)	58.8 (39.6, 78.0)	85.6 (78.7, 92.4)	65.0 (53.0, 77.0)	58.8 (39.6, 78.0)
Difference in CR, 95% CI		34.1 (18.9, 49.3)	38.6 (19.5, 57.7)		34.1 (18.9, 49.3)	38.6 (19.5, 57.7)
Difference in ORR, 95% CI		20.6 (6.7, 34.5)	26.8 (6.6, 46.9)		20.6 (6.7, 34.5)	26.8 (6.6, 46.9)
<b>OS</b>						
<b>Kaplan-Meier Analysis</b>	<b>N=97</b>	<b>N=60</b>	<b>N=95.1</b>	<b>N=97</b>	<b>N=60</b>	<b>N=95.1</b>
Events/Total (%)	8/97	12/60	22.5/95.1	10/97	18/60	40.2/95.1
Median, 95% CI (months)	NA	NA	NA (29.1, NA)	30.7 (NA, NA)	NA (62.5, NA)	46.9 (29.1, NA)
6 months	100 (100,100)	96.6 (92.0, 100)	95.8 (88.4, 100)	100 (100,100)	96.6 (92.0, 100)	95.8 (88.4, 100)
12 months	96.7 (93.0, 100)	82.0 (72.5, 92.8)	77.4 (64, 93.7)	96.7 (93.0, 100)	82.0 (72.5, 92.8)	77.4 (64, 93.7)
18 months	93.2 (88.0, 98.6)	78.1 (67.9, 89.9)	75.1 (61.6, 91.6)	93.2 (88.0, 98.6)	78.1 (67.9, 89.9)	75.1 (61.6, 91.6)
24 months	89.0 (81.7, 97.0)	78.1 (67.9, 89.9)	75.1 (61.6, 91.6)	89.0 (81.7, 97.0)	78.1 (67.9, 89.9)	75.1 (61.6, 91.6)

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

30 months	-	-	-	81.6 (67.4, 98.8)	73.5 (62.4, 86.6)	62.8 (46.7, 84.4)
-----------	---	---	---	-------------------	-------------------	-------------------

**Cox proportional hazard model**

HR, 95% CI	0.38 (0.16, 0.94)	0.33 (0.12, 0.87)	0.55 (0.23, 1.30)	0.43 (0.16, 1.15)
------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

**PFS considering new anti-cancer therapy as event****Kaplan-Meier Analysis**

	<b>N=97</b>	<b>N=60</b>	<b>N=95.1</b>	<b>N=97</b>	<b>N=60</b>	<b>N=95.1</b>
Events/Total (%)	38/97	37/60	68.3/95.1	40/97	42/60	75.3/95.1
Median, 95% CI (months)	NA (19.6, NA)	11 (6.1, NA)	6.3 (4.7, 15.4)	30.7 (19.6, NA)	11 (6.1, 33)	6.3 (4.7, 15.4)
6 months	85.3 (78.5, 92.7)	62.7 (51.5, 76.3)	54.8 (40.6, 74.1)	85.3 (78.5, 92.7)	62.7 (51.5, 76.3)	54.8 (40.6, 74.1)
12 months	70.5 (61.9, 80.3)	46.8 (35.5, 61.6)	37.3 (24.7, 56.4)	70.5 (61.9, 80.3)	46.8 (35.5, 61.6)	37.3 (24.7, 56.4)
18 months	63.1 (54.0, 73.6)	43.1 (31.9, 58.0)	29.4 (18.4, 46.8)	63.1 (54.0, 73.6)	43.1 (31.9, 58.0)	29.4 (18.4, 46.8)
24 months	58.4 (48.9, 69.7)	35.2 (24.6, 50.4)	26.1 (15.7, 43.4)	58.4 (48.9, 69.7)	35.2 (24.6, 50.4)	26.1 (15.7, 43.4)
30 months				53.1 (41.0, 68.7)	35.2 (24.6, 50.4)	26.1 (15.7, 43.4)

**Cox proportional hazard model**

HR, 95% CI	0.49 (0.31, 0.77)	0.37 (0.23, 0.59)	0.54 (0.34, 0.85)	0.39 (0.25, 0.63)
------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

**TTNT****Kaplan-Meier Analysis**

	<b>N=97</b>	<b>N=60</b>	<b>N=95.1</b>	<b>N=97</b>	<b>N=60</b>	<b>N=95.1</b>
Events/Total (%)	19/97	33/60	64.6/95.1	20/97	41/60	74.4/95.1

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

Median, 95% CI (months)	NA	12.9 (8.1, NA)	7.9 (5.7, 15.4)	30.7 (NA, NA)	12.9 (8.1, 33)	7.9 (5.7, 15.4)
6 months	94.7 (90.3, 99.3)	71.1 (60.4, 83.7)	60.8 (46.2, 79.8)	94.7 (90.3, 99.3)	71.1 (60.4, 83.7)	60.8 (46.2, 79.8)
12 months	85.9 (79.1, 93.3)	51.2 (39.8, 66.1)	39.4 (26.4, 58.7)	85.9 (79.1, 93.3)	51.2 (39.8, 66.1)	39.4 (26.4, 58.7)
18 months	81.3 (73.7, 89.8)	45.6 (34.2, 60.7)	30.6 (19.4, 48.3)	81.3 (73.7, 89.8)	45.6 (34.2, 60.7)	30.6 (19.4, 48.3)
24 months	77.6 (68.9, 87.4)	41.6 (30.4, 56.9)	29.6 (18.6, 47.4)	77.6 (68.9, 87.4)	41.6 (30.4, 56.9)	29.6 (18.6, 47.4)
30 months				77.6 (68.9, 87.4)	37.4 (26.5, 52.9)	28.0 (17.2, 45.6)
<b><i>Cox proportional hazard model</i></b>						
HR, 95% CI		0.27 (0.15, 0.47)	0.19 (0.11, 0.33)		0.29 (0.16, 0.50)	0.20 (0.11, 0.35)

**4.2.3 Sensitivitätsanalyse 2 im Rahmen des indirekten Vergleiches von ELARA und ReCORD-FL: Worst-Case-Analyse**

	<b>E2202</b>	<b>Before Weighting</b>	<b>After Weighting</b>
	<b>Enrolled</b>	<b>ReCORD</b>	<b>ReCORD</b>
<b><i>Response rate</i></b>	<b>N=98</b>	<b>N=187</b>	<b>N=99.1</b>
CR, 95% CI	68.4 (59.2, 77.5)	39.6 (32.5, 46.6)	43.3 (33.1, 53.5)
ORR, 95% CI	85.7 (78.8, 92.7)	67.4 (60.7, 74.1)	66.1 (56.4, 75.9)
Difference in CR, 95% CI		28.8 (17.3, 40.3)	25.1 (12.3, 37.8)
Difference in ORR, 95% CI		18.3 (8.6, 28.0)	19.6 (8.2, 31.0)
<b>OS</b>			
<b><i>Kaplan-Meier Analysis</i></b>	<b>N=98</b>	<b>N=187</b>	<b>N=99.1</b>
Events/Total (%)	7/98	54/187	29.5/99.1
Median, 95% CI (months)	NA	NA	NA
6 months	100 (100, 100)	86.6 (81.8, 91.8)	84.5 (77.5, 92.3)
12 months	96.7 (93.1, 100)	78.0 (72.0, 84.5)	77.1 (69.5, 85.7)
18 months	93.2 (88.1, 98.6)	70.9 (64.3, 78.2)	68.9 (60.4, 78.6)
24 months	89.1 (81.8, 97.0)	67.5 (60.7, 75.1)	66.7 (58.2, 76.5)
<b><i>Cox proportional hazard model</i></b>			

---

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

---

 HR, 95% CI 0.24 (0.12, 0.51) 0.23 (0.11, 0.50)
 

---

**PFS considering new anti-cancer therapy as event**

<i>Kaplan-Meier Analysis</i>	<b>N=98</b>	<b>N=187</b>	<b>N=99.1</b>
Events/Total (%)	39/98	87/187	44.9/99.1
Median, 95% CI (months)	NA (19.6, NA)	22.7 (16.4, NA)	NA (17.6, NA)
6 months	85.4 (78.7, 92.8)	75.0 (69.0, 81.6)	76.5 (69.0, 84.7)
12 months	69.8 (61.2, 79.6)	62.0 (55.2, 69.6)	64.3 (56.1, 73.6)
18 months	62.4 (53.4, 72.9)	54.0 (47.0, 62.0)	55.0 (46.5, 65.0)
24 months	57.8 (48.4, 69.1)	49.5 (42.5, 57.7)	50.6 (42.0, 60.8)

*Cox proportional hazard model*
 HR, 95% CI 0.76 (0.52, 1.11) 0.79 (0.52, 1.18)
 

---

**TTNT**

<i>Kaplan-Meier Analysis</i>	<b>N=98</b>	<b>N=187</b>	<b>N=99.1</b>
Events/Total (%)	20/98	82/187	42.6/99.1
Median, 95% CI (months)	NA	NA (18, NA)	NA (16.4, NA)
6 months	94.8 (90.4, 99.3)	82.1 (76.7, 88.0)	81.4 (74.2, 89.4)
12 months	85.0 (78.0, 92.6)	65.4 (58.6, 72.9)	66.9 (58.8, 76.1)
18 months	80.5 (72.7, 89.0)	56.6 (49.5, 64.6)	56.9 (48.4, 67.1)

---

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

24 months	76.8 (68.1, 86.6)	51.3 (44.2, 59.6)	52.2 (43.6, 62.5)
-----------	-------------------	-------------------	-------------------

*Cox proportional hazard model*

HR, 95% CI		0.40 (0.24, 0.65)	0.40 (0.24, 0.67)
------------	--	-------------------	-------------------

---

### 4.3 Ergänzende Daten aus der Studie ELARA, Datenschnitt vom 29.03.2021

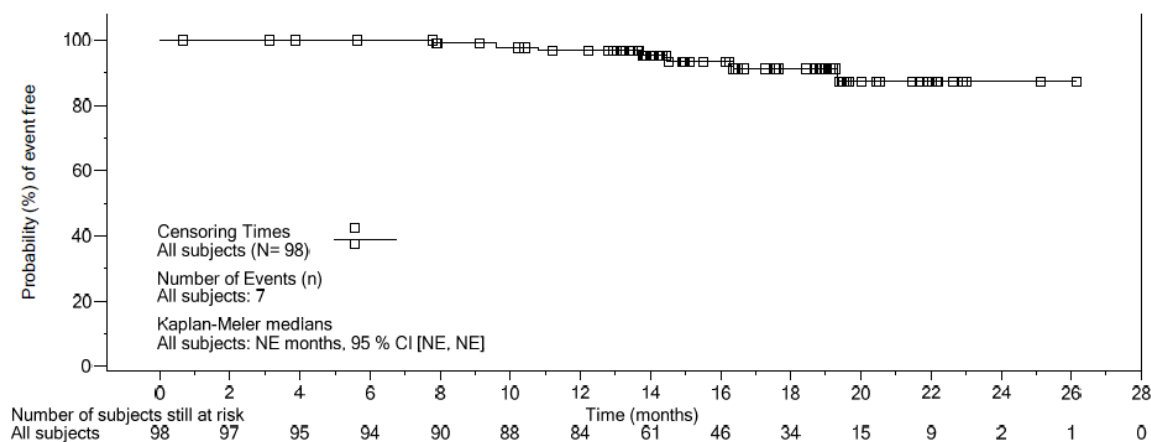
#### 4.3.1 Mortalität

##### 4.3.1.1 Gesamtüberleben

##### 4.3.1.1.1 Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

	<b>Tisagenlecleucel</b> N = 98
Events – n (%)	
Death	7/98 (7.1)
Observation time – months	
Maximum	26.2
Median	15.05
Percentiles (months) (95% CI)	
25th	N.E. [19.3; N.E.]
Median	N.E. [N.E.; N.E.]
75th	N.E. [N.E.; N.E.]
% Event-free probability estimates (95% CI)	
Month 3	100 [100; 100]
Month 6	100 [100; 100]
Month 9	98.9 [92.6; 99.8]
Month 12	96.7 [90.0; 98.9]
Month 15	93.5 [84.8; 97.3]
Month 18	91.4 [81.3; 96.2]
Month 21	87.4 [72.9; 94.4]
Month 24	87.4 [72.9; 94.4]
Month 30	N.E. [N.E.; N.E.]
<p>Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST, Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation,</p> <p>% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point,</p> <p>% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates,</p> <p>CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,</p> <p>N*: Number of patients included in the analysis,</p>	

#### 4.3.1.1.2 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben aus ELARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021; 1 Monat = 30,4375 Tage)



### 4.3.2 Morbidität

#### 4.3.2.1 Ansprechen

##### 4.3.2.1.1 Ergebnisse zum Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Komplettremission (CR) aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

	Tisagenlecleucel N=98	
	Local Assessment	IRC Assessment
N*	70	67
Number of patients, n (%)		
with events		
Progression	11 (15.7)	11 (16.4)
censored		
Lost to follow-up	1 (1.4)	1 (1.5)
Ongoing without event	58 (82.9)	55 (82.1)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	15.3 (9.1, NE)	15.6 (9.1, NE)
Median	NE (15.3, NE)	NE (15.6, NE)
75th	NE (15.6, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	98.6 (90.3 - 99.8)	98.5 (89.9 - 99.8)
Month 6	92.8 (83.5 - 96.9)	93.9 (84.6 - 97.7)
Month 9	87.6 (76.7 - 93.6)	86.9 (75.4 - 93.3)
Month 12	85.3 (73.4 - 92.2)	84.4 (71.9 - 91.7)



	Tisagenlecleucel N=98	
	Local Assessment	IRC Assessment
Month 15	85.3 (73.4 - 92.2)	80.0 (63.9 - 89.5)
Month 18	58.5 (22.9 - 82.3)	64.0 (28.2 - 85.4)
Month 21	58.5 (22.9 - 82.3)	64.0 (28.2 - 85.4)
Month 24	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point.

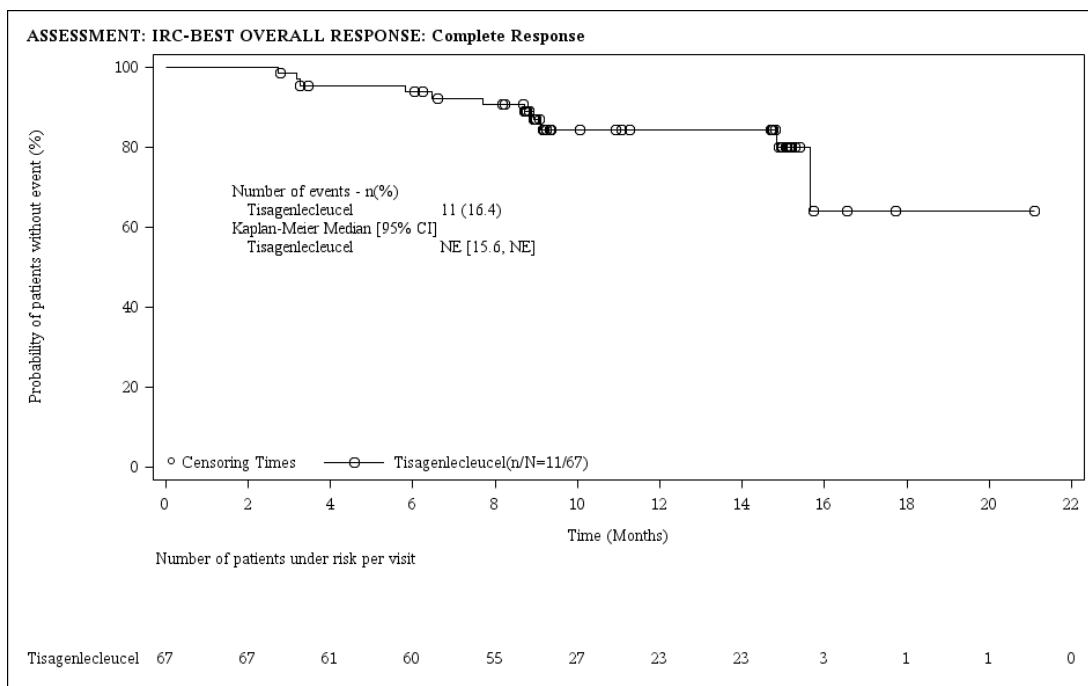
% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

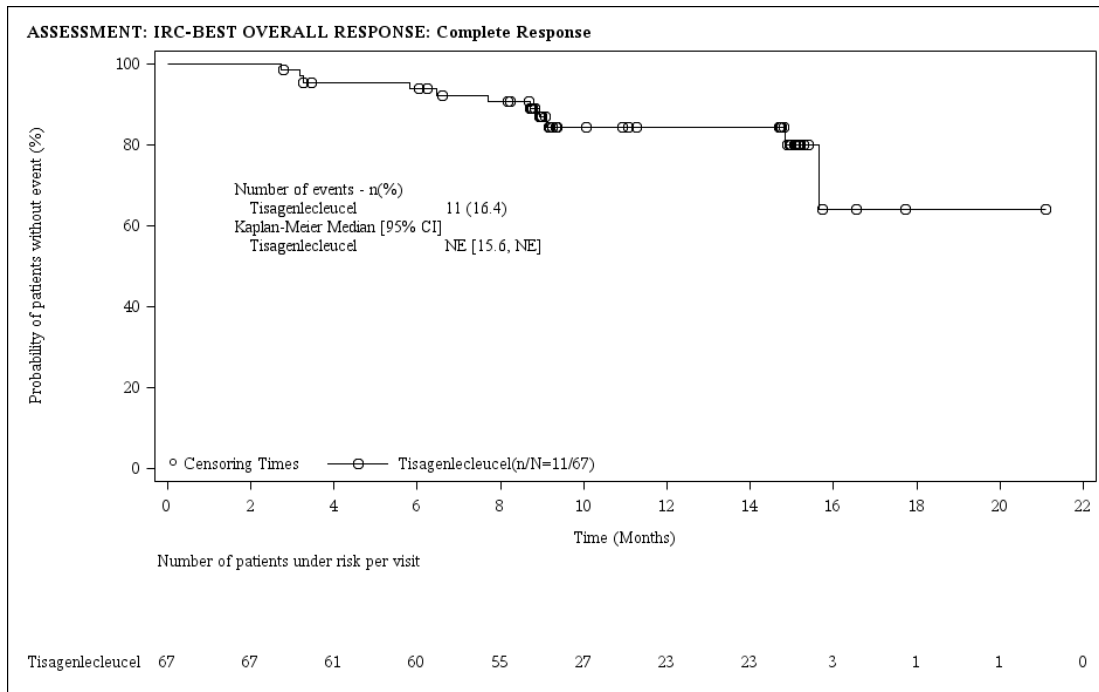
N\*: Number of patients included in the analysis, patients with best overall response of complete or partial response.

DOR: Duration of Response. Time is calculated from onset of remission. Percentages are calculated based on N\*.

**4.3.2.1.2 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Komplettremission (CR) nach Bewertung durch das IRC aus ELARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021; 1 Monat = 30.4375 Tage)**



#### 4.3.2.1.3 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Komplettremission (CR) nach lokaler Bewertung aus ELARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021; 1 Monat = 30.4375 Tage)



#### 4.3.2.1.4 Ergebnisse zum Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Teilremission (PR) aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

	Tisagenlecleucel N=98	
	Local Assessment	IRC Assessment
N*	18	17
Number of patients, n (%)		
with events		
Progression	13 (72.2)	12 (70.6)
censored		
New anticancer therapy (incl. HSCT)	1 (5.6)	1 (5.9)
Ongoing without event	3 (16.7)	3 (17.6)
Withdrew consent	1 (5.6)	1 (5.9)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	2.8 (1.0, 3.1)	2.5 (1.4, 3.3)
Median	3.1 (2.7, 4.3)	3.3 (2.3, 4.3)
75th	4.3 (3.1, NE)	4.3 (3.3, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		

	Tisagenlecleucel N=98	
	Local Assessment	IRC Assessment
Month 3	62.5 (34.9 - 81.1)	61.9 (33.9 - 80.8)
Month 6	21.9 (5.6 - 44.9)	23.6 (5.9 - 47.7)
Month 9	21.9 (5.6 - 44.9)	23.6 (5.9 - 47.7)
Month 12	21.9 (5.6 - 44.9)	15.7 (2.6 - 39.1)
Month 15	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)
Month 18	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)
Month 21	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)
Month 24	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point.

% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

N\*: Number of patients included in the analysis, patients with best overall response of complete or partial response.

DOR: Duration of Response. Time is calculated from onset of remission. Percentages are calculated based on N\*.

#### 4.3.2.1.5 Ergebnisse zum Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Komplett- oder Teilremission (CR oder PR) aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

	Tisagenlecleucel N=98	
	Local Assessment	IRC Assessment
N*	88	84
Number of patients, n (%)		
with events		
Progression	24 (27.3)	23 (27.4)
censored		
Lost to follow-up	1 (1.1)	1 (1.2)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	1 (1.1)	1 (1.2)
Ongoing without event	61 (69.3)	58 (69.0)
Withdrew consent	1 (1.1)	1 (1.2)
Percentiles (months) (95% CI)		
25th	9.1 (3.4, 15.6)	9.1 (3.7, NE)
Median	15.6 (15.3, NE)	NE (15.6, NE)

	Tisagenlecleucel N=98	
	Local Assessment	IRC Assessment
75th	NE (15.6, NE)	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	91.8 (83.6 - 96.0)	91.5 (83.1 - 95.9)
Month 6	79.9 (69.7 - 87.0)	81.4 (71.0 - 88.3)
Month 9	75.7 (64.8 - 83.6)	75.7 (64.4 - 83.8)
Month 12	73.8 (62.5 - 82.2)	71.2 (58.7 - 80.5)
Month 15	71.0 (58.5 - 80.3)	67.5 (53.2 - 78.2)
Month 18	48.7 (21.1 - 71.6)	54.0 (26.3 - 75.2)
Month 21	48.7 (21.1 - 71.6)	54.0 (26.3 - 75.2)
Month 24	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point.

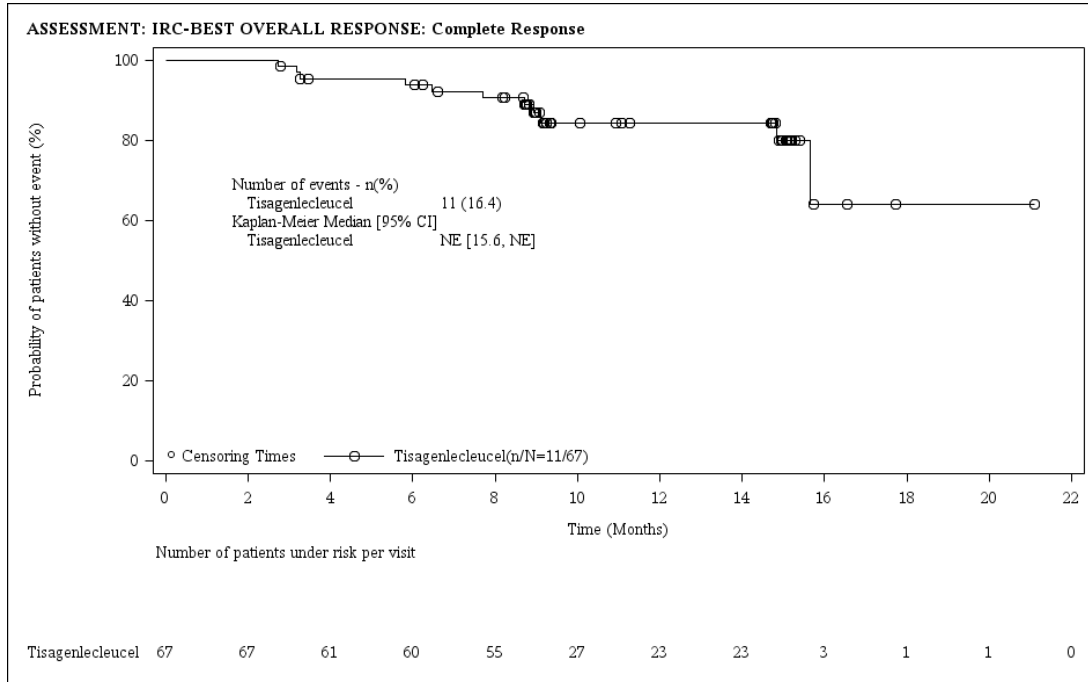
% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

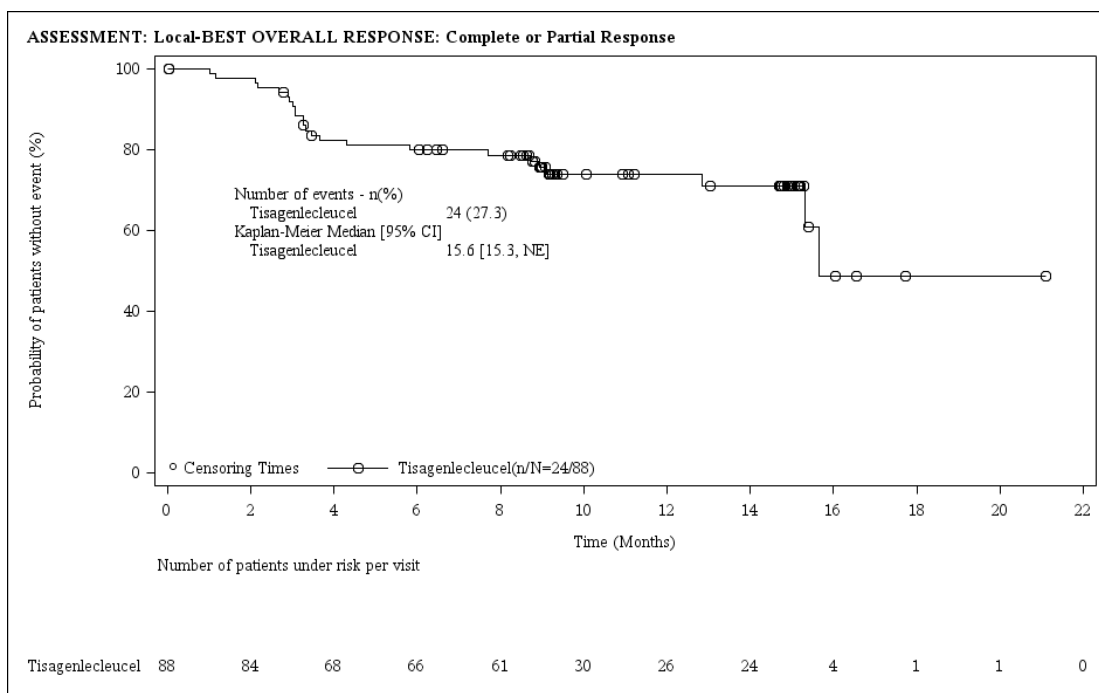
N\*: Number of patients included in the analysis, patients with best overall response of complete or partial response.

DOR: Duration of Response. Time is calculated from onset of remission. Percentages are calculated based on N\*.

**4.3.2.1.6 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Komplett- oder Teilremission (CR oder PR) nach Bewertung durch das IRC aus ELARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021; 1 Monat = 30.4375 Tage)**



**4.3.2.1.7 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Remissionsdauer (DOR) bei Patienten mit einer Komplett- oder Teilremission (CR oder PR) nach lokaler Bewertung aus ELARA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021; 1 Monat = 30.4375 Tage)**



### 4.3.2.2 Progressionsfreies Überleben

#### 4.3.2.2.1 Ergebnisse zum Endpunkt PFS aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

	Tisagenlecleucel N=98	
	Local Assessment	IRC Assessment
N*	70	67
Number of patients, n (%) with events		
Events/Total (%)	34/ 98 (34.7)	35/ 98 (35.7)
Maximum follow-up (months)	24.9	24.9
Maximum follow-up (months)	13.55	13.40
Percentiles (95% CI) [1]		
25th	10.2 (7.2, 14.5)	9.1 (7.3, 14.5)
Median	19.4 (16.6, NE)	NE (14.5, NE)
75th	NE	NE
% Event-free probability estimates (95% CI) [2]		
Month 3	100 (100, 100)	99.0 (92.8, 99.9)
Month 6	89.4 (81.1, 94.1)	87.2 (78.6, 92.5)
Month 9	77.6 (67.7, 84.8)	76.1 (66.0, 83.6)
Month 12	72.2 (61.9, 80.1)	71.6 (61.1, 79.7)
Month 15	62.8 (50.5, 72.8)	59.4 (46.9, 69.8)
Month 18	60.3 (47.5, 70.9)	59.4 (46.9, 69.8)
Month 21	49.7 (32.5, 64.8)	50.8 (34.7, 64.7)
Month 24	49.7 (32.5, 64.8)	50.8 (34.7, 64.7)
Month 27	NE	NE

[1] Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

[2] % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. % Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

N.E. = Not estimable

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

N\*: Number of patients included in the analysis,

**4.3.2.3 Zeit bis zur Folgebehandlung****4.3.2.3.1 Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – Zeit bis zur Folgebehandlung aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)**

	<b>Tisagenlecleucel N=98</b>
	<b>Local Assessment</b>
N*	98
Number of patients, n (%)	
with events	
Death	2 (2.0)
New anticancer therapy (incl. HSCT)	18 (18.4)
censored	
Ongoing without event	78 (79.6)
Percentiles (months) (95% CI)	
25th	20.1 (12.5, NE)
Median	NE (20.1, NE)
75th	NE (NE, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)	
Month 3	99.0 (92.9 - 99.9)
Month 6	94.7 (87.8 - 97.8)
Month 9	89.4 (81.2 - 94.1)
Month 12	84.9 (75.8 - 90.8)
Month 15	78.9 (68.3 - 86.3)
Month 18	78.9 (68.3 - 86.3)
Month 21	67.5 (46.0 - 82.0)
Month 24	67.5 (46.0 - 82.0)
Month 27	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.

% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point.

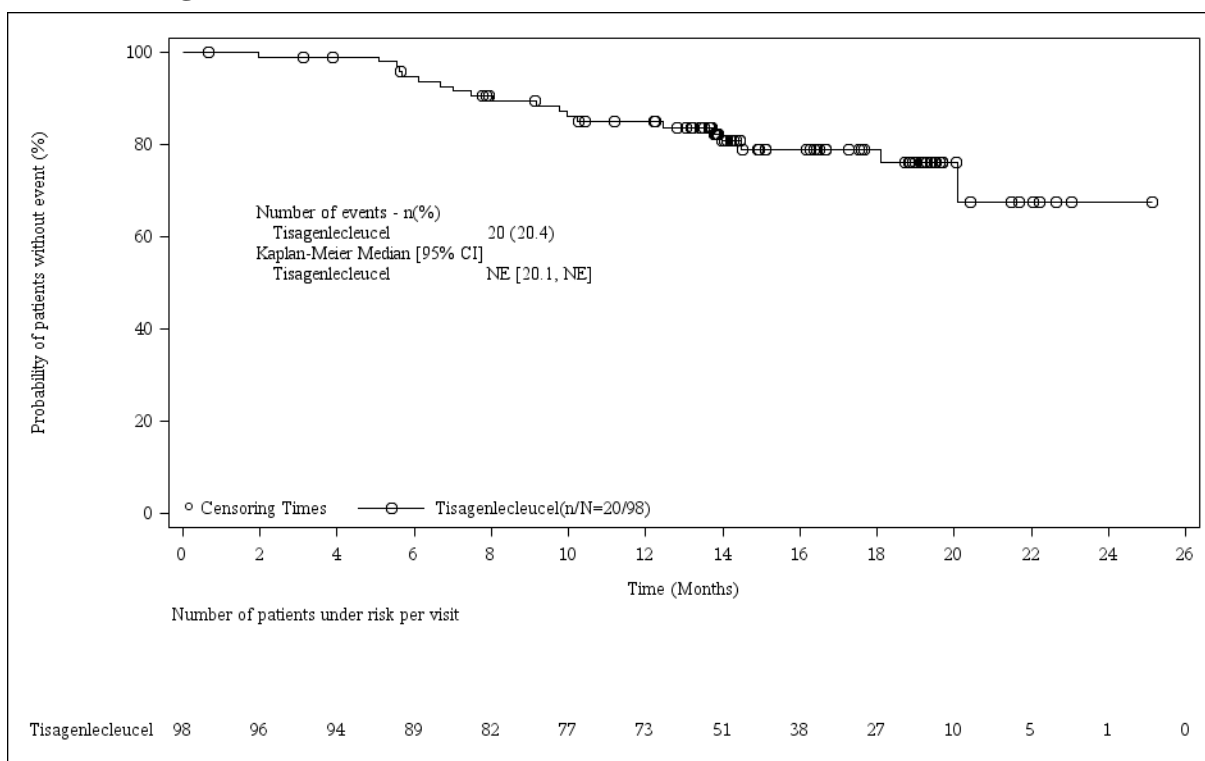
% Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event,

N\*: Number of patients included in the analysis.

Time is calculated from enrollment.

**4.3.2.3.2 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Folgebehandlung aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021; 1 Monat = 30.4375 Tage)**



**4.3.2.4 EQ-5D VAS**

**4.3.2.4.1 Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS nach Erhebungszeitpunkten aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)**

Timepoint	Tisagenlecleucel N = 98	
	Total number of subjects expected	Completion rate n(%)
Baseline	98	79 ( 80.6)
Month 3	96	67 ( 69.8)
Month 6	95	64 ( 67.4)
Month 9	86	46 ( 53.5)
Month 12	73	50 ( 68.5)
Month 18	34	19 ( 55.9)
Month 24	4	1 ( 25.0)



Timepoint	Tisagenlecleucel N = 98	
	Total number of subjects expected	Completion rate n(%)
N: number of patients in the analysis.		
Total number of subjects expected: subjects who could complete the questionnaire (ongoing at the timepoint). A subject who discontinues from treatment		
FU (e.g., due to PD or start of new therapy) is expected to complete the PRO questionnaire for 2 next visits.		
Completion rate: a questionnaire is considered completed when at least one summary (subscale or total) score can be estimated.		
% are based on subjects expected at the given timepoint.		

#### 4.3.2.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS Veränderung zu Baseline mittels MMRM-Analyse aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

	Tisagenlecleucel N=79	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
EQ5D01-EQ VAS		
SCORE		
Month 3	62	3.4 ( 2.61) [ -1.79, 8.65]
Month 6	59	3.1 ( 2.09) [ -1.04, 7.33]
Month 9	41	4.9 ( 1.85) [ 1.16, 8.63]
Month 12	43	6.0 ( 1.84) [ 2.24, 9.67]
Month 18	18	8.7 ( 2.85) [ 2.63, 14.68]
Month 24	1	5.6 ( 1.36) [ 2.96, 8.31]
End of Study	3	9.0 ( 1.09) [ 1.88, 16.11]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures, N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline, LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.3.2.4.3 Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS deskriptive Veränderung zu Baseline aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

	Tisagenlecleucel (N=98)	
	N*	Mean(SD)
EQ5D01-EQ VAS SCORE		
Baseline	79	69.6 (21.18)
Month 3	67	75.1 (20.23)
Change from Baseline to Month 3	62	3.1 (24.27)
Month 6	64	72.9 (19.44)
Change from Baseline to Month 6	59	3.4 (18.66)
Month 9	46	75.0 (15.69)

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>	
	<b>N*</b>	<b>Mean(SD)</b>
Change from Baseline to Month 9	41	4.8 (15.81)
Month 12	50	75.2 (18.47)
Change from Baseline to Month 12	43	6.4 (14.28)
Month 18	19	79.7 (18.39)
Change from Baseline to Month 18	18	8.2 (15.04)
Month 24	1	80.0( NE)
Change from Baseline to Month 24	1	3.0( NE)
End of Study	3	78.0 (22.87)
Change from Baseline to End of Study	3	10.7 (17.62)

N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline. SD: Standard Deviation.

#### **4.3.2.4.4 Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS Zeit bis zur ersten Verbesserung um MID von 7 Punkten aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)**

	<b>Tisagenlecleucel N=79</b>
N*	77
Number of patients, n (%)	
with events	
First improvement	48 (62.3)
censored	
Death	1 (1.3)
Disease progression	11 (14.3)
Ongoing	17 (22.1)
Percentiles (months) (95% CI)	
25th	4.8 (4.3, 5.6)
Median	7.7 (7.0, 12.7)
75th	NE (13.8, NE)
Kaplan-Meier event probability estimates (95% CI)	
Month 3	0.0 (0.0 - 0.0)
Month 6	35.5 (25.9 - 47.4)
Month 9	53.6 (42.7 - 65.2)
Month 12	59.5 (48.5 - 70.8)
Month 15	66.1 (54.9 - 76.9)
Month 18	66.1 (54.9 - 76.9)
Month 21	66.1 (54.9 - 76.9)

	<b>Tisagenlecleucel N=79</b>
Month 24	66.1 (54.9 - 76.9)
Month 27	NE (NE - NE)

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.

% Event probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N: Number of patients at baseline.

N\*: Number of patients with baseline value and at least one post-baseline value. % are based on N\*.

Time is calculated from enrollment.

#### **4.3.2.4.5 Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)**

	<b>Tisagenlecleucel N=79</b>
N*	77
Number of patients, n (%)	
with events	
First improvement	27 (35.1)
censored	
Death	1 (1.3)
Disease progression	16 (20.8)
Ongoing	33 (42.9)
Percentiles (months) (95% CI)	
25th	7.0 (4.9, 10.7)
Median	NE (NE, NE)
75th	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier event probability estimates (95% CI)	
Month 3	0.0 (0.0 - 0.0)
Month 6	21.1 (13.5 - 32.1)
Month 9	32.3 (22.9 - 44.2)
Month 12	35.3 (25.5 - 47.4)
Month 15	36.9 (26.9 - 49.1)
Month 18	36.9 (26.9 - 49.1)
Month 21	36.9 (26.9 - 49.1)
Month 24	36.9 (26.9 - 49.1)
Month 27	36.9 (26.9 - 49.1)
Month 30	NE (NE - NE)

---

**Tisagenlecleucel**  
**N=79**


---

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.

% Event probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N: Number of patients at baseline.

N\*: Number of patients with baseline value and at least one post-baseline value. % are based on N\*.

Time is calculated from enrollment.

---

#### 4.3.2.4.6 Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS Responderanalyse zur MID von 7 Punkten aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

---

**Tisagenlecleucel**  
**(N=98)**


---

## EQ5D01-EQ VAS SCORE

## Month 3

Expected (N)	96
Responder (n, %)	30 (31.3)
Non-Responder or missing (n, %)	66 (68.8)

## Month 6

Expected (N)	95
Responder (n, %)	27 (28.4)
Non-Responder or missing (n, %)	68 (71.6)

## Month 9

Expected (N)	86
Responder (n, %)	17 (19.8)
Non-Responder or missing (n, %)	69 (80.2)

## Month 12

Expected (N)	73
Responder (n, %)	20 (27.4)
Non-Responder or missing (n, %)	53 (72.6)

## Month 18

Expected (N)	34
Responder (n, %)	11 (32.4)
Non-Responder or missing (n, %)	23 (67.6)

## Month 24

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
Expected (N)	4
Responder (n, %)	0
Non-Responder or missing (n, %)	4 (100)
<b>End of Study</b>	
Expected (N)	6
Responder (n, %)	1 (16.7)
Non-Responder or missing (n, %)	5 (83.3)

Expected: subjects who could complete the questionnaire (ongoing at the timepoint). A subject who discontinues from treatment FU (e.g., due to PD or start of new therapy) is expected to complete the PRO questionnaire for 2 next visits. Expected at the 'End of Study' visit are based on subjects with available PRO assessment.

Responder: Patient with change from baseline available at the relevant timepoint and passing the defined threshold in Table 4-2.

Non-Responder: All patients expected at that timepoint who either did not pass the threshold or have no change from baseline available.

N: number of patients in the analysis. Percentages are based on expected patients at each analysis visit.

#### **4.3.2.4.7 Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS Responderanalyse zu 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)**

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
<b>EQ5D01-EQ VAS SCORE</b>	
<b>Month 3</b>	
Expected (N)	96
Responder (n, %)	18 (18.8)
Non-Responder or missing (n, %)	78 (81.3)
<b>Month 6</b>	
Expected (N)	95
Responder (n, %)	12 (12.6)
Non-Responder or missing (n, %)	83 (87.4)
<b>Month 9</b>	
Expected (N)	86
Responder (n, %)	9 (10.5)
Non-Responder or missing (n, %)	77 (89.5)

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
<b>Month 12</b>	
Expected (N)	73
Responder (n, %)	8 (11.0)
Non-Responder or missing (n, %)	65 (89.0)
<b>Month 18</b>	
Expected (N)	34
Responder (n, %)	2 (5.9)
Non-Responder or missing (n, %)	32 (94.1)
<b>Month 24</b>	
Expected (N)	4
Responder (n, %)	0
Non-Responder or missing (n, %)	4 (100)
<b>End of Study</b>	
Expected (N)	6
Responder (n, %)	1 (16.7)
Non-Responder or missing (n, %)	5 (83.3)

Expected: subjects who could complete the questionnaire (ongoing at the timepoint). A subject who discontinues from treatment FU (e.g., due to PD or start of new therapy) is expected to complete the PRO questionnaire for 2 next visits. Expected at the 'End of Study' visit are based on subjects with available PRO assessment.

Responder: Patient with change from baseline available at the relevant timepoint and passing the defined threshold in Table 4-3.

Non-Responder: All patients expected at that timepoint who either did not pass the threshold or have no change from baseline available.

N: number of patients in the analysis. Percentages are based on expected patients at each analysis visit.

### 4.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### 4.3.3.1 SF-36v2

##### 4.3.3.1.1 Rücklaufquoten für den SF-36v2 nach Erhebungszeitpunkten aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

Timepoint	(N = 98)	
	Total number of subjects expected	Completion rate n(%)
Baseline	98	80 ( 81.6)
Month 3	96	68 ( 70.8)

Timepoint	(N = 98)	
	Total number of subjects expected	Completion rate n(%)
Month 6	95	65 ( 68.4)
Month 9	86	46 ( 53.5)
Month 12	73	49 ( 67.1)
Month 18	34	19 ( 55.9)
Month 24	4	1 ( 25.0)

N: number of patients in the analysis.  
Total number of subjects expected: subjects who could complete the questionnaire (ongoing at the timepoint). A subject who discontinues from treatment  
FU (e.g., due to PD or start of new therapy) is expected to complete the PRO questionnaire for 2 next visits.  
Completion rate: a questionnaire is considered completed when at least one summary (subscale or total) score can be estimated.  
% are based on subjects expected at the given timepoint.

#### 4.3.3.1.2 Ergebnisse zum Endpunkt SF-36v2 Veränderung zu Baseline mittels MMRM-Analyse aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

	Tisagenlecleucel N=80	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
Physical Component Score		
Month 3	63	-0.4 ( 1.00) [ -2.35, 1.63]
Month 6	61	1.1 ( 1.01) [ -0.89, 3.14]
Month 9	40	0.0 ( 0.91) [ -1.86, 1.84]
Month 12	42	0.2 ( 0.97) [ -1.77, 2.15]
Month 18	18	2.5 ( 1.17) [ 0.02, 4.96]
Month 24	1	-1.5 ( 0.29) [ -2.11, -0.98]
End of Study	3	2.7 ( 4.50) [ -17.25, 22.56]
Mental Component Score		
Month 3	63	1.8 ( 1.01) [ -0.20, 3.79]
Month 6	61	-0.8 ( 1.03) [ -2.79, 1.26]
Month 9	40	0.1 ( 1.27) [ -2.42, 2.59]
Month 12	42	1.0 ( 1.24) [ -1.42, 3.46]
Month 18	18	2.9 ( 1.90) [ -0.83, 6.66]
Month 24	1	6.9 ( 8.04) [ -8.91, 22.76]
End of Study	3	1.7 ( 4.65) [ -7.47, 10.87]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval,

### 4.3.3.1.3 Ergebnisse zum Endpunkt SF-36v2 deskriptive Veränderung zu Baseline aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

	Tisagenlecleucel (N=98)	
	N*	Mean (SD)
<b>PHYSICAL COMPONENT SCORE</b>		
Baseline	80	48.2 (8.71)
Month 3	68	48.6 (9.05)
Change from Baseline to Month 3	63	-0.6 (8.21)
Month 6	65	49.3 (9.76)
Change from Baseline to Month 6	61	1.2 (8.65)
Month 9	46	48.5 (8.89)
Change from Baseline to Month 9	40	0.0 (6.36)
Month 12	49	48.1 (8.94)
Change from Baseline to Month 12	42	0.3 (7.11)
Month 18	19	50.3 (7.83)
Change from Baseline to Month 18	18	3.0 (5.85)
Month 24	1	47.3( NE)
Change from Baseline to Month 24	1	-1.6( NE)
End of Study	3	51.1 (16.39)
Change from Baseline to End of Study	3	2.8 (4.36)
<b>MENTAL COMPONENT SCORE</b>		
Baseline	80	49.3 (10.79)
Month 3	68	52.4 (9.19)
Change from Baseline to Month 3	63	1.9 (9.97)
Month 6	65	49.1 (10.60)
Change from Baseline to Month 6	61	-0.6 (9.14)
Month 9	46	49.2 (10.47)
Change from Baseline to Month 9	40	0.2 (7.52)
Month 12	49	50.1 (8.10)
Change from Baseline to Month 12	42	1.0 (9.66)
Month 18	19	54.1 (8.19)
Change from Baseline to Month 18	18	1.4 (6.14)
Month 24	1	59.8( NE)
Change from Baseline to Month 24	1	4.6( NE)
End of Study	3	48.2 (10.93)
Change from Baseline to End of Study	3	5.1 (26.23)



	Tisagenlecleucel (N=98)
N*	Mean (SD)
N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline. SD: Standard Deviation.	
NE: not estimable.	

#### 4.3.3.1.4 Ergebnisse zum Endpunkt SF-36v2 Responderanalyse zur MID von 3 Punkten aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

	Tisagenlecleucel (N=98)
PHYSICAL COMPONENT SCORE	
Month 3	
Expected (N)	96
Responder (n, %)	25 (26.0)
Non-Responder or missing (n, %)	71 (74.0)
Month 6	
Expected (N)	95
Responder (n, %)	26 (27.4)
Non-Responder or missing (n, %)	69 (72.6)
Month 9	
Expected (N)	86
Responder (n, %)	16 (18.6)
Non-Responder or missing (n, %)	70 (81.4)
Month 12	
Expected (N)	73
Responder (n, %)	14 (19.2)
Non-Responder or missing (n, %)	59 (80.8)
Month 18	
Expected (N)	34
Responder (n, %)	9 (26.5)
Non-Responder or missing (n, %)	25 (73.5)
Month 24	
Expected (N)	4
Responder (n, %)	0

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
Non-Responder or missing (n, %)	4 (100)
End of Study	
Expected (N)	6
Responder (n, %)	1 (16.7)
Non-Responder or missing (n, %)	5 (83.3)
<b>MENTAL COMPONENT SCORE</b>	
Month 3	
Expected (N)	96
Responder (n, %)	27 (28.1)
Non-Responder or missing (n, %)	69 (71.9)
Month 6	
Expected (N)	95
Responder (n, %)	22 (23.2)
Non-Responder or missing (n, %)	73 (76.8)
Month 9	
Expected (N)	86
Responder (n, %)	14 (16.3)
Non-Responder or missing (n, %)	72 (83.7)
Month 12	
Expected (N)	73
Responder (n, %)	15 (20.5)
Non-Responder or missing (n, %)	58 (79.5)
Month 18	
Expected (N)	34
Responder (n, %)	4 (11.8)
Non-Responder or missing (n, %)	30 (88.2)
Month 24	
Expected (N)	4
Responder (n, %)	1 (25.0)
Non-Responder or missing (n, %)	3 (75.0)

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
<b>End of Study</b>	
Expected (N)	6
Responder (n, %)	1 (16.7)
Non-Responder or missing (n, %)	5 (83.3)
<p>Expected: subjects who could complete the questionnaire (ongoing at the timepoint). A subject who discontinues from treatment FU (e.g., due to PD or start of new therapy) is expected to complete the PRO questionnaire for 2 next visits. Expected at the 'End of Study' visit are based on subjects with available PRO assessment.</p> <p>Responder: Patient with change from baseline available at the relevant timepoint and passing the defined threshold in Table 4-2.</p> <p>Non-Responder: All patients expected at that timepoint who either did not pass the threshold or have no change from baseline available.</p> <p>N: number of patients in the analysis. Percentages are based on expected patients at each analysis visit.</p>	

#### **4.3.3.1.5 Ergebnisse zum Endpunkt SF-36v2 Responderanalyse zu 15 % der Skalenspannweite (10 Punkte) aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)**

	<b>Tisagenlecleucel (N=94)</b>
<b>PHYSICAL COMPONENT SCORE</b>	
<b>Month 3</b>	
Expected (N)	96
Responder (n, %)	5 (5.2)
Non-Responder or missing (n, %)	91 (94.8)
<b>Month 6</b>	
Expected (N)	95
Responder (n, %)	5 (5.3)
Non-Responder or missing (n, %)	90 (94.7)
<b>Month 9</b>	
Expected (N)	86
Responder (n, %)	1 (1.2)

	<b>Tisagenlecleucel (N=94)</b>
Non-Responder or missing (n, %)	85 (98.8)
Month 12	
Expected (N)	73
Responder (n, %)	2 (2.7)
Non-Responder or missing (n, %)	71 (97.3)
Month 18	
Expected (N)	34
Responder (n, %)	1 (2.9)
Non-Responder or missing (n, %)	33 (97.1)
Month 24	
Expected (N)	4
Responder (n, %)	0
Non-Responder or missing (n, %)	4 (100)
End of Study	
Expected (N)	6
Responder (n, %)	0
Non-Responder or missing (n, %)	6 (100)
<b>MENTAL COMPONENT SCORE</b>	
Month 3	
Expected (N)	96
Responder (n, %)	10 (10.4)
Non-Responder or missing (n, %)	86 (89.6)

	<b>Tisagenlecleucel (N=94)</b>
<b>Month 6</b>	
Expected (N)	95
Responder (n, %)	7 (7.4)
Non-Responder or missing (n, %)	88 (92.6)
<b>Month 9</b>	
Expected (N)	86
Responder (n, %)	5 (5.8)
Non-Responder or missing (n, %)	81 (94.2)
<b>Month 12</b>	
Expected (N)	73
Responder (n, %)	6 (8.2)
Non-Responder or missing (n, %)	67 (91.8)
<b>Month 18</b>	
Expected (N)	34
Responder (n, %)	3 (8.8)
Non-Responder or missing (n, %)	31 (91.2)
<b>Month 24</b>	
Expected (N)	4
Responder (n, %)	0
Non-Responder or missing (n, %)	4 (100)
<b>End of Study</b>	
Expected (N)	6

	<b>Tisagenlecleucel (N=94)</b>
Responder (n, %)	1 (16.7)
Non-Responder or missing (n, %)	5 (83.3)

Expected: subjects who could complete the questionnaire (ongoing at the timepoint). A subject who discontinues from treatment FU (e.g., due to PD or start of new therapy) is expected to complete the PRO questionnaire for 2 next visits. Expected at the 'End of Study' visit are based on subjects with available PRO assessment.

Responder: Patient with change from baseline available at the relevant timepoint and passing the defined threshold in Table 4-3.

Non-Responder: All patients expected at that timepoint who either did not pass the threshold or have no change from baseline available.

N: number of patients in the analysis. Percentages are based on expected patients at each analysis visit.

### 4.3.3.2 FACT-Lym

#### 4.3.3.2.1 Rücklaufquoten für den FACT-Lym nach Erhebungszeitpunkten aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

Timepoint	<b>(N = 98)</b>	
	<b>Total number of subjects expected</b>	<b>Completion rate n(%)</b>
Baseline	98	80 ( 81.6)
Month 3	96	71 ( 74.0)
Month 6	95	66 ( 69.5)
Month 9	86	47 ( 54.7)
Month 12	73	49 ( 67.1)
Month 18	34	19 ( 55.9)
Month 24	4	1 ( 25.0)

N: number of patients in the analysis.

Total number of subjects expected: subjects who could complete the questionnaire (ongoing at the timepoint). A subject who discontinues from treatment

FU (e.g., due to PD or start of new therapy) is expected to complete the PRO questionnaire for 2 next visits.

Completion rate: a questionnaire is considered completed when at least one summary (subscale or total) score can be estimated.

% are based on subjects expected at the given timepoint.

### 4.3.3.2.2 Ergebnisse zum Endpunkt FACT-Lym Veränderung zu Baseline mittels MMRM-Analyse aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

#### 4.3.3.2.2.1 FACT-Lym-Subskala

	Tisagenlecleucel N=80	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
The Lym Subscale		
Month 3	64	1.7 ( 0.73) [ 0.26, 3.13]
Month 6	61	1.7 ( 0.75) [ 0.24, 3.18]
Month 9	42	0.6 ( 0.90) [ -1.14, 2.40]
Month 12	42	2.3 ( 0.90) [ 0.51, 4.05]
Month 18	18	2.9 ( 1.37) [ 0.17, 5.59]
Month 24	1	1.9 ( 5.83) [ -9.64, 13.35]
End of Study	3	1.8 ( 3.37) [ -4.87, 8.39]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

#### 4.3.3.2.2.2 FACT TOI

	Tisagenlecleucel N=80	
	N*	LS Mean (SE) [95% CI]
FACT-Lym TOI		
Month 3	63	2.9 ( 1.48) [ 0.02, 5.86]
Month 6	61	2.1 ( 1.51) [ -0.83, 5.11]
Month 9	42	0.6 ( 1.81) [ -2.94, 4.21]
Month 12	42	3.5 ( 1.81) [ -0.05, 7.10]
Month 18	18	6.0 ( 2.77) [ 0.52, 11.45]
Month 24	1	1.3 (11.77) [ -21.91, 24.49]
End of Study	3	3.7 ( 6.79) [ -9.65, 17.12]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym TOI: FACT-Lymphoma Trial Outcome Index

**4.3.3.2.2.3 FACT-G**

	<b>Tisagenlecleucel N=80</b>	
	<b>N*</b>	<b>LS Mean (SE) [95% CI]</b>
FACT-G Total		
Score		
Month 3	63	2.9 ( 1.46) [ 0.02, 5.79]
Month 6	61	-0.1 ( 1.49) [ -3.02, 2.84]
Month 9	42	-0.9 ( 1.79) [ -4.39, 2.67]
Month 12	42	2.0 ( 1.79) [ -1.56, 5.50]
Month 18	18	6.1 ( 2.74) [ 0.71, 11.51]
Month 24	1	0.9 (11.64) [ -22.04, 23.84]
End of Study	3	-1.7 ( 6.70) [ -14.91, 11.50]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with VC covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval

**4.3.3.2.2.4 FACT-Gesamtscore**

	<b>Tisagenlecleucel N=80</b>	
	<b>N*</b>	<b>LS Mean (SE) [95% CI]</b>
FACT-Lym		
Total		
Month 3	63	4.6 ( 1.98) [ 0.62, 8.56]
Month 6	61	1.7 ( 2.27) [ -2.87, 6.20]
Month 9	42	-0.2 ( 2.50) [ -5.25, 4.85]
Month 12	42	4.3 ( 1.94) [ 0.33, 8.17]
Month 18	18	9.0 ( 3.51) [ 1.54, 16.36]
Month 24	1	2.5 ( 1.72) [ -0.90, 5.89]
End of Study	3	0.1 ( 4.76) [ -22.65, 22.88]

Mixed model repeated measure was run by PROC MIXED, with UN covariance structure. MMRM: Mixed Model for Repeated Measures,

N: Number of patients at baseline, N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline,

LS Mean: Least Square Mean, SE: Standard Error, CI: Confidence Interval, FACT-Lym Total: FACT-Lymphoma Total Score



### 4.3.3.2.3 Ergebnisse zum Endpunkt FACT-Lym deskriptive Veränderung zu Baseline aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

#### 4.3.3.2.3.1 FACT-Lym-Subskale

	Tisagenlecleucel (N=98)	
	N*	Mean(SD)
Emotional Well-Being		
Baseline	80	17.6 (4.24)
Month 3	71	19.0 (4.26)
Change from Baseline to Month 3	64	1.2 (3.99)
Month 6	66	18.1 (4.24)
Change from Baseline to Month 6	61	0.9 (3.50)
Month 9	47	18.3 (4.25)
Change from Baseline to Month 9	42	1.2 (3.20)
Month 12	49	19.0 (3.54)
Change from Baseline to Month 12	42	1.7 (2.92)
Month 18	19	20.9 (3.41)
Change from Baseline to Month 18	18	2.2 (2.65)
Month 24	1	23.0( NE)
Change from Baseline to Month 24	1	1.0( NE)
End of Study	3	12.3 (5.03)
Change from Baseline to End of Study	3	-2.3 (11.24)

N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline. SD: Standard Deviation.

	Tisagenlecleucel (N=98)	
	N*	Mean(SD)
Functional Well-Being		
Baseline	80	18.7 (5.55)
Month 3	70	19.4 (5.67)
Change from Baseline to Month 3	63	0.2 (5.08)
Month 6	66	18.1 (5.79)
Change from Baseline to Month 6	61	-0.5 (5.71)
Month 9	47	18.2 (5.57)
Change from Baseline to Month 9	42	0.0 (5.85)
Month 12	49	19.1 (5.20)
Change from Baseline to Month 12	42	0.3 (4.45)

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>	
	<b>N*</b>	<b>Mean(SD)</b>
Month 18	19	19.6 (7.99)
Change from Baseline to Month 18	18	0.3 (6.68)
Month 24	1	21.0( NE)
Change from Baseline to Month 24	1	-2.0( NE)
End of Study	3	17.7 (10.97)
Change from Baseline to End of Study	3	0.3 (2.52)

N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline. SD: Standard Deviation.

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>	
	<b>N*</b>	<b>Mean(SD)</b>
<b>Physical Well-Being</b>		
Baseline	80	22.2 (5.36)
Month 3	71	23.7 (4.76)
Change from Baseline to Month 3	64	0.9 (4.02)
Month 6	66	23.2 (4.37)
Change from Baseline to Month 6	61	1.1 (4.68)
Month 9	47	22.7 (5.24)
Change from Baseline to Month 9	42	0.1 (3.23)
Month 12	49	23.4 (4.97)
Change from Baseline to Month 12	42	0.9 (2.79)
Month 18	19	24.6 (3.98)
Change from Baseline to Month 18	18	2.6 (3.20)
Month 24	1	25.0( NE)
Change from Baseline to Month 24	1	-1.0( NE)
End of Study	3	24.7 (4.04)
Change from Baseline to End of Study	3	2.3 (4.04)

N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline. SD: Standard Deviation.

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>	
	<b>N*</b>	<b>Mean(SD)</b>
<b>Social/Family Well-Being</b>		

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>	
	<b>N*</b>	<b>Mean(SD)</b>
Baseline	80	22.0 (5.69)
Month 3	71	22.7 (4.79)
Change from Baseline to Month 3	64	0.2 (3.45)
Month 6	66	20.2 (6.68)
Change from Baseline to Month 6	61	-1.2 (4.80)
Month 9	47	19.4 (6.42)
Change from Baseline to Month 9	42	-1.7 (4.73)
Month 12	49	21.0 (5.42)
Change from Baseline to Month 12	42	-1.0 (4.90)
Month 18	19	23.6 (6.01)
Change from Baseline to Month 18	18	0.0 (4.84)
Month 24	1	26.0( NE)
Change from Baseline to Month 24	1	-3.0( NE)
End of Study	3	24.3 (6.43)
Change from Baseline to End of Study	3	-1.7 (4.62)

N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline. SD: Standard Deviation.

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>	
	<b>N*</b>	<b>Mean(SD)</b>
<b>The Lym Subscale</b>		
Baseline	80	45.4 (8.79)
Month 3	71	47.9 (8.50)
Change from Baseline to Month 3	64	1.6 (7.18)
Month 6	66	46.8 (8.76)
Change from Baseline to Month 6	61	2.0 (7.01)
Month 9	47	46.5 (8.75)
Change from Baseline to Month 9	42	0.6 (5.51)
Month 12	49	48.1 (7.25)
Change from Baseline to Month 12	42	2.1 (5.08)
Month 18	19	50.1 (7.84)
Change from Baseline to Month 18	18	2.4 (5.59)
Month 24	1	52.0( NE)
Change from Baseline to Month 24	1	0.0( NE)

	Tisagenlecleucel (N=98)	
	N*	Mean(SD)
End of Study	3	46.0 (8.19)
Change from Baseline to End of Study	3	2.7 (8.14)

N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline. SD: Standard Deviation.

#### 4.3.3.2.3.2 FACT-Lym TOI

	Tisagenlecleucel (N=98)	
	N*	Mean(SD)
FACT-Lym TOI		
Baseline	80	86.3 (17.31)
Month 3	70	90.8 (17.30)
Change from Baseline to Month 3	63	2.7 (14.08)
Month 6	66	88.1 (16.74)
Change from Baseline to Month 6	61	2.7 (14.78)
Month 9	47	87.5 (17.03)
Change from Baseline to Month 9	42	0.7 (11.57)
Month 12	49	90.6 (15.56)
Change from Baseline to Month 12	42	3.3 (9.93)
Month 18	19	94.3 (17.36)
Change from Baseline to Month 18	18	5.3 (11.96)
Month 24	1	98.0( NE)
Change from Baseline to Month 24	1	-3.0( NE)
End of Study	3	88.3 (21.78)
Change from Baseline to End of Study	3	5.3 (14.43)

N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline. SD: Standard Deviation.

#### 4.3.3.2.3.3 FACT-G

	Tisagenlecleucel (N=98)	
	N*	Mean(SD)
FACT-G Total Score		
Baseline	80	80.5 (16.53)
Month 3	70	84.7 (15.56)
Change from Baseline to Month 3	63	2.6 (11.59)

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>	
	<b>N*</b>	<b>Mean(SD)</b>
Month 6	66	79.6 (16.76)
Change from Baseline to Month 6	61	0.4 (14.37)
Month 9	47	78.7 (17.26)
Change from Baseline to Month 9	42	-0.4 (12.97)
Month 12	49	82.5 (14.68)
Change from Baseline to Month 12	42	1.9 (11.34)
Month 18	19	88.7 (18.91)
Change from Baseline to Month 18	18	5.1 (13.06)
Month 24	1	95.0( NE)
Change from Baseline to Month 24	1	-5.0( NE)
End of Study	3	79.0 (21.17)
Change from Baseline to End of Study	3	-1.3 (12.66)

N\*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline. SD: Standard Deviation.

#### 4.3.3.2.3.4 FACT-Gesamtscore

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>	
	<b>N*</b>	<b>Mean(SD)</b>
FACT-Lym Total		
Baseline	80	125.9 (23.78)
Month 3	70	132.5 (23.11)
Change from Baseline to Month 3	63	4.2 (17.30)
Month 6	66	126.4 (23.84)
Change from Baseline to Month 6	61	2.4 (19.28)
Month 9	47	125.2 (24.39)
Change from Baseline to Month 9	42	0.2 (16.53)
Month 12	49	130.6 (20.78)
Change from Baseline to Month 12	42	4.0 (14.73)
Month 18	19	138.8 (24.88)
Change from Baseline to Month 18	18	7.6 (15.78)
Month 24	1	147.0( NE)
Change from Baseline to Month 24	1	-5.0( NE)
End of Study	3	125.0 (28.48)
Change from Baseline to End of Study	3	1.3 (20.79)

	Tisagenlecleucel (N=98)	
	N*	Mean(SD)
N*: Number of patients with non-missing score, both at baseline and at that post-baseline visit for change from baseline. SD: Standard Deviation.		

#### 4.3.3.2.4 Ergebnisse zum Endpunkt FACT-Lym Zeit bis zur ersten Verbesserung um MID aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

##### 4.3.3.2.4.1 FACT-Lym-Subskala (MID von 2,9 Punkten)

	Tisagenlecleucel N=80
N*	76
Number of patients, n (%)	
with events	
First improvement	52 (68.4)
censored	
Death	2 (2.6)
Disease progression	8 (10.5)
Ongoing	14 (18.4)
Percentiles (months) (95% CI)	
25th	5.1 (4.6, 6.9)
Median	7.6 (7.0, 12.8)
75th	20.6 (13.4, NE)
Kaplan-Meier event probability estimates (95% CI)	
Month 3	0.0 (0.0 - 0.0)
Month 6	33.3 (23.9 - 45.2)
Month 9	56.2 (45.3 - 67.6)
Month 12	60.4 (49.5 - 71.5)
Month 15	68.8 (57.7 - 79.4)
Month 18	68.8 (57.7 - 79.4)
Month 21	76.6 (63.5 - 87.7)
Month 24	76.6 (63.5 - 87.7)
Month 27	76.6 (63.5 - 87.7)
Month 30	NE (NE - NE)

**Tisagenlecleucel  
N=80**

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.

% Event probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N: Number of patients at baseline.

N\*: Number of patients with baseline value and at least one post-baseline value. % are based on N\*.

Time is calculated from enrollment.

**4.3.3.2.4.2 FACT TOI (MID von 5,5 Punkten)****Tisagenlecleucel  
N=80**

N*	76
Number of patients, n (%)	
with events	
First improvement	44 (57.9)
censored	
Death	2 (2.6)
Disease progression	14 (18.4)
Ongoing	16 (21.1)
Percentiles (months) (95% CI)	
25th	5.3 (4.6, 7.0)
Median	9.2 (7.2, 18.8)
75th	NE (18.8, NE)
Kaplan-Meier event probability estimates (95% CI)	
Month 3	0.0 (0.0 - 0.0)
Month 6	29.3 (20.4 - 41.0)
Month 9	49.9 (39.2 - 61.8)
Month 12	54.5 (43.5 - 66.2)
Month 15	59.7 (48.4 - 71.3)
Month 18	59.7 (48.4 - 71.3)
Month 21	64.8 (51.2 - 78.0)
Month 24	64.8 (51.2 - 78.0)
Month 27	64.8 (51.2 - 78.0)
Month 30	NE (NE - NE)

---

**Tisagenlecleucel**  
**N=80**


---

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.

% Event probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N: Number of patients at baseline.

N\*: Number of patients with baseline value and at least one post-baseline value. % are based on N\*.

Time is calculated from enrollment.

---

**4.3.3.2.4.3 FACT-G (MID von 3 Punkten)**


---

**Tisagenlecleucel**  
**N=80**


---

N*	76
Number of patients, n (%)	
with events	
First improvement	51 (67.1)
censored	
Death	2 (2.6)
Disease progression	11 (14.5)
Ongoing	12 (15.8)
Percentiles (months) (95% CI)	
25th	4.8 (4.3, 5.3)
Median	7.6 (7.0, 12.8)
75th	20.6 (13.4, NE)
Kaplan-Meier event probability estimates (95% CI)	
Month 3	0.0 (0.0 - 0.0)
Month 6	37.3 (27.5 - 49.3)
Month 9	58.2 (47.2 - 69.6)
Month 12	59.9 (48.8 - 71.2)
Month 15	68.7 (57.4 - 79.4)
Month 18	68.7 (57.4 - 79.4)
Month 21	81.2 (64.5 - 93.3)
Month 24	81.2 (64.5 - 93.3)
Month 27	NE (NE - NE)

---



**Tisagenlecleucel  
N=80**

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.

% Event probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N: Number of patients at baseline.

N\*: Number of patients with baseline value and at least one post-baseline value. % are based on N\*.

Time is calculated from enrollment.

**4.3.3.2.4.4 FACT-Gesamtscore (MID von 6,5 Punkten)****Tisagenlecleucel  
N=80**

N*	76
Number of patients, n (%)	
with events	
First improvement	44 (57.9)
censored	
Death	2 (2.6)
Disease progression	14 (18.4)
Ongoing	16 (21.1)
Percentiles (months) (95% CI)	
25th	5.3 (4.6, 7.0)
Median	8.3 (7.2, 18.8)
75th	NE (18.8, NE)
Kaplan-Meier event probability estimates (95% CI)	
Month 3	0.0 (0.0 - 0.0)
Month 6	30.7 (21.6 - 42.4)
Month 9	51.4 (40.6 - 63.3)
Month 12	51.4 (40.6 - 63.3)
Month 15	60.4 (48.9 - 72.1)
Month 18	60.4 (48.9 - 72.1)
Month 21	64.0 (51.6 - 76.3)
Month 24	64.0 (51.6 - 76.3)
Month 27	64.0 (51.6 - 76.3)
Month 30	NE (NE - NE)

---

**Tisagenlecleucel  
N=80**


---

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.

% Event probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N: Number of patients at baseline.

N\*: Number of patients with baseline value and at least one post-baseline value. % are based on N\*.

Time is calculated from enrollment.

---

#### 4.3.3.2.5 Ergebnisse zum Endpunkt FACT-Lym Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

##### 4.3.3.2.5.1 FACT-Lym-Subskala (9 Punkte)

	<b>Tisagenlecleucel N=80</b>
N*	76
Number of patients, n (%)	
with events	
First improvement	17 (22.4)
censored	
Death	2 (2.6)
Disease progression	21 (27.6)
Ongoing	36 (47.4)
Percentiles (months) (95% CI)	
25th	19.2 (7.7, NE)
Median	NE (NE, NE)
75th	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier event probability estimates (95% CI)	
Month 3	0.0 (0.0 - 0.0)
Month 6	9.3 (4.6 - 18.6)
Month 9	14.9 (8.5 - 25.3)
Month 12	17.8 (10.7 - 28.7)
Month 15	21.5 (13.4 - 33.2)
Month 18	21.5 (13.4 - 33.2)
Month 21	30.2 (18.4 - 47.1)
Month 24	30.2 (18.4 - 47.1)
Month 27	30.2 (18.4 - 47.1)
Month 30	NE (NE - NE)

---

**Tisagenlecleucel  
N=80**

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.

% Event probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N: Number of patients at baseline.

N\*: Number of patients with baseline value and at least one post-baseline value. % are based on N\*.

Time is calculated from enrollment.

**4.3.3.2.5.2 FACT TOI (17,4 Punkte)****Tisagenlecleucel  
N=80**

N*	76
Number of patients, n (%)	
with events	
First improvement	14 (18.4)
censored	
Death	2 (2.6)
Disease progression	21 (27.6)
Ongoing	39 (51.3)
Percentiles (months) (95% CI)	
25th	NE (7.9, NE)
Median	NE (NE, NE)
75th	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier event probability estimates (95% CI)	
Month 3	0.0 (0.0 - 0.0)
Month 6	9.3 (4.6 - 18.6)
Month 9	14.9 (8.6 - 25.4)
Month 12	17.9 (10.8 - 28.9)
Month 15	19.9 (12.2 - 31.6)
Month 18	19.9 (12.2 - 31.6)
Month 21	19.9 (12.2 - 31.6)
Month 24	19.9 (12.2 - 31.6)
Month 27	19.9 (12.2 - 31.6)
Month 30	NE (NE - NE)

**Tisagenlecleucel  
N=80**

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.

% Event probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N: Number of patients at baseline.

N\*: Number of patients with baseline value and at least one post-baseline value. % are based on N\*.

Time is calculated from enrollment.

**4.3.3.2.5.3 FACT-G (16,2 Punkte)****Tisagenlecleucel  
N=80**

N*	76
Number of patients, n (%)	
with events	
First improvement	13 (17.1)
censored	
Death	2 (2.6)
Disease progression	24 (31.6)
Ongoing	37 (48.7)
Percentiles (months) (95% CI)	
25th	NE (10.2, NE)
Median	NE (NE, NE)
75th	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier event probability estimates (95% CI)	
Month 3	0.0 (0.0 - 0.0)
Month 6	9.4 (4.6 - 18.7)
Month 9	13.6 (7.6 - 23.9)
Month 12	15.2 (8.7 - 25.8)
Month 15	15.2 (8.7 - 25.8)
Month 18	15.2 (8.7 - 25.8)
Month 21	24.6 (13.4 - 42.5)
Month 24	24.6 (13.4 - 42.5)
Month 27	24.6 (13.4 - 42.5)
Month 30	NE (NE - NE)

**Tisagenlecleucel  
N=80**

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.

% Event probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N: Number of patients at baseline.

N\*: Number of patients with baseline value and at least one post-baseline value. % are based on N\*.

Time is calculated from enrollment.

**4.3.3.2.5.4 FACT-Gesamtscore (25,2 Punkte)****Tisagenlecleucel  
N=80**

N*	76
Number of patients, n (%)	
with events	
First improvement	11 (14.5)
censored	
Death	2 (2.6)
Disease progression	23 (30.3)
Ongoing	40 (52.6)
Percentiles (months) (95% CI)	
25th	NE (19.4, NE)
Median	NE (NE, NE)
75th	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier event probability estimates (95% CI)	
Month 3	0.0 (0.0 - 0.0)
Month 6	8.0 (3.7 - 17.0)
Month 9	12.3 (6.6 - 22.3)
Month 12	13.8 (7.7 - 24.2)
Month 15	13.8 (7.7 - 24.2)
Month 18	13.8 (7.7 - 24.2)
Month 21	18.6 (9.7 - 34.1)
Month 24	18.6 (9.7 - 34.1)
Month 27	18.6 (9.7 - 34.1)
Month 30	NE (NE - NE)

---

**Tisagenlecleucel  
N=80**


---

Percentiles and its 95% CI are generated by KM estimation by using PROC LIFETEST. Brookmeyer and Crowley (1982) is the method of calculation.

% Event probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N: Number of patients at baseline.

N\*: Number of patients with baseline value and at least one post-baseline value. % are based on N\*.

Time is calculated from enrollment.

---

### 4.3.3.2.6 Ergebnisse zum Endpunkt FACT-Lym Responderanalyse zur MID aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

#### 4.3.3.2.6.1 FACT-Lym-Subskala (MID von 2,9 Punkten)

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
The Lym Subscale	
Month 3	
Expected (N)	96
Responder (n, %)	29 (30.2)
Non-Responder or missing (n, %)	67 (69.8)
Month 6	
Expected (N)	95
Responder (n, %)	25 (26.3)
Non-Responder or missing (n, %)	70 (73.7)
Month 9	
Expected (N)	86
Responder (n, %)	16 (18.6)
Non-Responder or missing (n, %)	70 (81.4)
Month 12	
Expected (N)	73
Responder (n, %)	21 (28.8)
Non-Responder or missing (n, %)	52 (71.2)
Month 18	
Expected (N)	34
Responder (n, %)	10 (29.4)
Non-Responder or missing (n, %)	24 (70.6)

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
<b>Month 24</b>	
Expected (N)	4
Responder (n, %)	0
Non-Responder or missing (n, %)	4 (100)
<b>End of Study</b>	
Expected (N)	6
Responder (n, %)	1 (16.7)
Non-Responder or missing (n, %)	5 (83.3)

Expected: subjects who could complete the questionnaire (ongoing at the timepoint). A subject who discontinues from treatment FU (e.g., due to PD or start of new therapy) is expected to complete the PRO questionnaire for 2 next visits. Expected at the 'End of Study' visit are based on subjects with available PRO assessment.

Responder: Patient with change from baseline available at the relevant timepoint and passing the defined threshold in Table 4-2.

Non-Responder: All patients expected at that timepoint who either did not pass the threshold or have no change from baseline available.

N: number of patients in the analysis. Percentages are based on expected patients at each analysis visit.

#### 4.3.3.2.6.2 FACT TOI (MID von 5,5 Punkten)

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
<b>FACT-Lym TOI</b>	
<b>Month 3</b>	
Expected (N)	96
Responder (n, %)	25 (26.0)
Non-Responder or missing (n, %)	71 (74.0)
<b>Month 6</b>	
Expected (N)	95
Responder (n, %)	21 (22.1)
Non-Responder or missing (n, %)	74 (77.9)
<b>Month 9</b>	
Expected (N)	86
Responder (n, %)	15 (17.4)
Non-Responder or missing (n, %)	71 (82.6)

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
<b>Month 12</b>	
Expected (N)	73
Responder (n, %)	18 (24.7)
Non-Responder or missing (n, %)	55 (75.3)
<b>Month 18</b>	
Expected (N)	34
Responder (n, %)	10 (29.4)
Non-Responder or missing (n, %)	24 (70.6)
<b>Month 24</b>	
Expected (N)	4
Responder (n, %)	0
Non-Responder or missing (n, %)	4 (100)
<b>End of Study</b>	
Expected (N)	6
Responder (n, %)	1 (16.7)
Non-Responder or missing (n, %)	5 (83.3)
<p>Expected: subjects who could complete the questionnaire (ongoing at the timepoint). A subject who discontinues from treatment FU (e.g., due to PD or start of new therapy) is expected to complete the PRO questionnaire for 2 next visits. Expected at the 'End of Study' visit are based on subjects with available PRO assessment.</p> <p>Responder: Patient with change from baseline available at the relevant timepoint and passing the defined threshold in Table 4-2.</p> <p>Non-Responder: All patients expected at that timepoint who either did not pass the threshold or have no change from baseline available.</p> <p>N: number of patients in the analysis. Percentages are based on expected patients at each analysis visit.</p>	

#### 4.3.3.2.6.3 FACT-G (MID von 3 Punkten)

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
<b>FACT-G Total Score</b>	
<b>Month 3</b>	
Expected (N)	96
Responder (n, %)	31 (32.3)
Non-Responder or missing (n, %)	65 (67.7)



	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
<b>Month 6</b>	
Expected (N)	95
Responder (n, %)	25 (26.3)
Non-Responder or missing (n, %)	70 (73.7)
<b>Month 9</b>	
Expected (N)	86
Responder (n, %)	14 (16.3)
Non-Responder or missing (n, %)	72 (83.7)
<b>Month 12</b>	
Expected (N)	73
Responder (n, %)	21 (28.8)
Non-Responder or missing (n, %)	52 (71.2)
<b>Month 18</b>	
Expected (N)	34
Responder (n, %)	14 (41.2)
Non-Responder or missing (n, %)	20 (58.8)
<b>Month 24</b>	
Expected (N)	4
Responder (n, %)	0
Non-Responder or missing (n, %)	4 (100)
<b>End of Study</b>	
Expected (N)	6
Responder (n, %)	1 (16.7)
Non-Responder or missing (n, %)	5 (83.3)

Expected: subjects who could complete the questionnaire (ongoing at the timepoint). A subject who discontinues from treatment FU (e.g., due to PD or start of new therapy) is expected to complete the PRO questionnaire for 2 next visits. Expected at the 'End of Study' visit are based on subjects with available PRO assessment.

Responder: Patient with change from baseline available at the relevant timepoint and passing the defined threshold in Table 4-2.

Non-Responder: All patients expected at that timepoint who either did not pass the threshold or have no change from baseline available.

N: number of patients in the analysis. Percentages are based on expected patients at each analysis visit.

**4.3.3.2.6.4 FACT-Gesamtscore (MID von 6,5 Punkten)**

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
FACT-Lym Total	
Month 3	
Expected (N)	96
Responder (n, %)	26 (27.1)
Non-Responder or missing (n, %)	70 (72.9)
Month 6	
Expected (N)	95
Responder (n, %)	25 (26.3)
Non-Responder or missing (n, %)	70 (73.7)
Month 9	
Expected (N)	86
Responder (n, %)	12 (14.0)
Non-Responder or missing (n, %)	74 (86.0)
Month 12	
Expected (N)	73
Responder (n, %)	15 (20.5)
Non-Responder or missing (n, %)	58 (79.5)
Month 18	
Expected (N)	34
Responder (n, %)	9 (26.5)
Non-Responder or missing (n, %)	25 (73.5)
Month 24	
Expected (N)	4
Responder (n, %)	0
Non-Responder or missing (n, %)	4 (100)
End of Study	
Expected (N)	6

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
Responder (n, %)	1 (16.7)
Non-Responder or missing (n, %)	5 (83.3)

Expected: subjects who could complete the questionnaire (ongoing at the timepoint). A subject who discontinues from treatment FU (e.g., due to PD or start of new therapy) is expected to complete the PRO questionnaire for 2 next visits. Expected at the 'End of Study' visit are based on subjects with available PRO assessment.

Responder: Patient with change from baseline available at the relevant timepoint and passing the defined threshold in Table 4-2.

Non-Responder: All patients expected at that timepoint who either did not pass the threshold or have no change from baseline available.

N: number of patients in the analysis. Percentages are based on expected patients at each analysis visit.

#### **4.3.3.2.7 Ergebnisse zum Endpunkt FACT-Lym Responderanalyse zu 15 % der Skalenspannweite aus ELARA (ITT-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)**

##### **4.3.3.2.7.1 FACT-Lym-Subskala (9 Punkte)**

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
The Lym Subscale	
Month 3	
Expected (N)	96
Responder (n, %)	7 (7.3)
Non-Responder or missing (n, %)	89 (92.7)
Month 6	
Expected (N)	95
Responder (n, %)	7 (7.4)
Non-Responder or missing (n, %)	88 (92.6)
Month 9	
Expected (N)	86
Responder (n, %)	1 (1.2)
Non-Responder or missing (n, %)	85 (98.8)
Month 12	
Expected (N)	73
Responder (n, %)	5 (6.8)
Non-Responder or missing (n, %)	68 (93.2)

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
<b>Month 18</b>	
Expected (N)	34
Responder (n, %)	2 (5.9)
Non-Responder or missing (n, %)	32 (94.1)
<b>Month 24</b>	
Expected (N)	4
Responder (n, %)	0
Non-Responder or missing (n, %)	4 (100)
<b>End of Study</b>	
Expected (N)	6
Responder (n, %)	1 (16.7)
Non-Responder or missing (n, %)	5 (83.3)

Expected: subjects who could complete the questionnaire (ongoing at the timepoint). A subject who discontinues from treatment FU (e.g., due to PD or start of new therapy) is expected to complete the PRO questionnaire for 2 next visits. Expected at the 'End of Study' visit are based on subjects with available PRO assessment.

Responder: Patient with change from baseline available at the relevant timepoint and passing the defined threshold in Table 4-3.

Non-Responder: All patients expected at that timepoint who either did not pass the threshold or have no change from baseline available.

N: number of patients in the analysis. Percentages are based on expected patients at each analysis visit.

#### 4.3.3.2.7.2 FACT TOI (17,4 Punkte)

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
<b>FACT-Lym TOI</b>	
<b>Month 3</b>	
Expected (N)	96
Responder (n, %)	7 (7.3)
Non-Responder or missing (n, %)	89 (92.7)
<b>Month 6</b>	
Expected (N)	95
Responder (n, %)	7 (7.4)
Non-Responder or missing (n, %)	88 (92.6)

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
<b>Month 9</b>	
Expected (N)	86
Responder (n, %)	3 (3.5)
Non-Responder or missing (n, %)	83 (96.5)
<b>Month 12</b>	
Expected (N)	73
Responder (n, %)	3 (4.1)
Non-Responder or missing (n, %)	70 (95.9)
<b>Month 18</b>	
Expected (N)	34
Responder (n, %)	2 (5.9)
Non-Responder or missing (n, %)	32 (94.1)
<b>Month 24</b>	
Expected (N)	4
Responder (n, %)	0
Non-Responder or missing (n, %)	4 (100)
<b>End of Study</b>	
Expected (N)	6
Responder (n, %)	1 (16.7)
Non-Responder or missing (n, %)	5 (83.3)
<p>Expected: subjects who could complete the questionnaire (ongoing at the timepoint). A subject who discontinues from treatment FU (e.g., due to PD or start of new therapy) is expected to complete the PRO questionnaire for 2 next visits. Expected at the 'End of Study' visit are based on subjects with available PRO assessment.</p> <p>Responder: Patient with change from baseline available at the relevant timepoint and passing the defined threshold in Table 4-3.</p> <p>Non-Responder: All patients expected at that timepoint who either did not pass the threshold or have no change from baseline available.</p> <p>N: number of patients in the analysis. Percentages are based on expected patients at each analysis visit.</p>	

**4.3.3.2.7.3 FACT-G (16,2 Punkte)**

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
<b>FACT-G Total Score</b>	
<b>Month 3</b>	
Expected (N)	96
Responder (n, %)	7 (7.3)
Non-Responder or missing (n, %)	89 (92.7)
<b>Month 6</b>	
Expected (N)	95
Responder (n, %)	6 (6.3)
Non-Responder or missing (n, %)	89 (93.7)
<b>Month 9</b>	
Expected (N)	86
Responder (n, %)	3 (3.5)
Non-Responder or missing (n, %)	83 (96.5)
<b>Month 12</b>	
Expected (N)	73
Responder (n, %)	2 (2.7)
Non-Responder or missing (n, %)	71 (97.3)
<b>Month 18</b>	
Expected (N)	34
Responder (n, %)	3 (8.8)
Non-Responder or missing (n, %)	31 (91.2)
<b>Month 24</b>	
Expected (N)	4
Responder (n, %)	0
Non-Responder or missing (n, %)	4 (100)
<b>End of Study</b>	
Expected (N)	6
Responder (n, %)	0
Non-Responder or missing (n, %)	6 (100)

---

**Tisagenlecleucel  
(N=98)**


---

Expected: subjects who could complete the questionnaire (ongoing at the timepoint). A subject who discontinues from treatment FU (e.g., due to PD or start of

new therapy) is expected to complete the PRO questionnaire for 2 next visits. Expected at the 'End of Study' visit are based on subjects with available PRO

assessment.

Responder: Patient with change from baseline available at the relevant timepoint and passing the defined threshold in Table 4-3.

Non-Responder: All patients expected at that timepoint who either did not pass the threshold or have no change from baseline available.

N: number of patients in the analysis. Percentages are based on expected patients at each analysis visit.

---

**4.3.3.2.7.4 FACT-Gesamtscore (25,2 Punkte)**


---

**Tisagenlecleucel  
(N=98)**


---

**FACT-Lym Total**
**Month 3**

Expected (N)	96
Responder (n, %)	6 (6.3)
Non-Responder or missing (n, %)	90 (93.8)

**Month 6**

Expected (N)	95
Responder (n, %)	5 (5.3)
Non-Responder or missing (n, %)	90 (94.7)

**Month 9**

Expected (N)	86
Responder (n, %)	3 (3.5)
Non-Responder or missing (n, %)	83 (96.5)

**Month 12**

Expected (N)	73
Responder (n, %)	2 (2.7)
Non-Responder or missing (n, %)	71 (97.3)

**Month 18**

Expected (N)	34
Responder (n, %)	2 (5.9)
Non-Responder or missing (n, %)	32 (94.1)

	<b>Tisagenlecleucel (N=98)</b>
<b>Month 24</b>	
Expected (N)	4
Responder (n, %)	0
Non-Responder or missing (n, %)	4 (100)
<b>End of Study</b>	
Expected (N)	6
Responder (n, %)	0
Non-Responder or missing (n, %)	6 (100)

Expected: subjects who could complete the questionnaire (ongoing at the timepoint). A subject who discontinues from treatment FU (e.g., due to PD or start of new therapy) is expected to complete the PRO questionnaire for 2 next visits. Expected at the 'End of Study' visit are based on subjects with available PRO assessment.

Responder: Patient with change from baseline available at the relevant timepoint and passing the defined threshold in Table 4-3.

Non-Responder: All patients expected at that timepoint who either did not pass the threshold or have no change from baseline available.

N: number of patients in the analysis. Percentages are based on expected patients at each analysis visit.



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

### 4.3.4 Nebenwirkungen

#### 4.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse

##### 4.3.4.1.1 Unerwünschte Ereignisse aus ELARA (*Safety*-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

Adverse Event	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=71 n (%)	N=97 n (%)
Number of Subjects (n,%)				
At least one AE	94 (96.9)	80 (83.3)	19 (26.8)	96 (99.0)
AE by Grade				
1	10 (10.3)	18 (18.8)	4 (5.6)	7 (7.2)
2	15 (15.5)	21 (21.9)	8 (11.3)	13 (13.4)
3	31 (32.0)	26 (27.1)	5 (7.0)	30 (30.9)
4	38 (39.2)	15 (15.6)	2 (2.8)	46 (47.4)
AE Grade 3+4 combined	69 (71.1)	41 (42.7)	7 (9.9)	76 (78.4)

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

Adverse Event	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=71 n (%)	N=97 n (%)
AE without disease related	81 (83.5)	60 (62.5)	9 (12.7)	89 (91.8)
AE Grade 3+4 combined without disease related	20 (20.6)	16 (16.7)	2 (2.8)	32 (33.0)

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

	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97	N=96	N=71	N=97
Adverse Event	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.3.4.1.2 Ergebnisse für UE, die bei mindestens 10 % der Patienten oder 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT aus ELARA (Safety-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97	N=96	N=71	N=97
Adverse Event	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

Number of Subjects (n,%)

If events in $\geq 10\%$ of patients or $\geq 10$ patients and $\geq 1\%$ patients in any time post infusion	88 (90.7)	51 (53.1)	10 (14.1)	92 (94.8)
Blood and lymphatic system disorders	54 (55.7)	30 (31.3)	5 (7.0)	60 (61.9)
Neutropenia	32 (33.0)	19 (19.8)	3 (4.2)	41 (42.3)

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

Adverse Event	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=71 n (%)	N=97 n (%)
Anaemia	24 (24.7)	8 (8.3)	0	25 (25.8)
Thrombocytopenia	16 (16.5)	8 (8.3)	2 (2.8)	19 (19.6)
Febrile neutropenia	10 (10.3)	2 (2.1)	0	12 (12.4)
Gastrointestinal disorders	33 (34.0)	13 (13.5)	0	37 (38.1)
Diarrhoea	17 (17.5)	10 (10.4)	0	21 (21.6)
Nausea	12 (12.4)	3 (3.1)	0	15 (15.5)
Constipation	13 (13.4)	2 (2.1)	0	14 (14.4)
General disorders and administration site conditions	23 (23.7)	10 (10.4)	0	28 (28.9)
Pyrexia	11 (11.3)	8 (8.3)	0	19 (19.6)
Fatigue	15 (15.5)	4 (4.2)	0	16 (16.5)
Immune system disorders	50 (51.5)	7 (7.3)	1 (1.4)	54 (55.7)
Cytokine release syndrome	47 (48.5)	1 (1.0)	1 (1.4)	48 (49.5)
Hypogammaglobulinaemia	9 (9.3)	6 (6.3)	0	14 (14.4)
Investigations	26 (26.8)	15 (15.6)	2 (2.8)	31 (32.0)
White blood cell count decreased	17 (17.5)	12 (12.5)	2 (2.8)	21 (21.6)
Neutrophil count decreased	15 (15.5)	6 (6.3)	0	17 (17.5)
Platelet count decreased	8 (8.2)	3 (3.1)	0	10 (10.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (5.2)	4 (4.2)	2 (2.8)	10 (10.3)
Arthralgia	5 (5.2)	4 (4.2)	2 (2.8)	10 (10.3)
Nervous system disorders	23 (23.7)	2 (2.1)	0	24 (24.7)
Headache	23 (23.7)	2 (2.1)	0	24 (24.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (3.1)	9 (9.4)	0	12 (12.4)

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

Adverse Event	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=71 n (%)	N=97 n (%)
Cough	3 (3.1)	9 (9.4)	0	12 (12.4)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.3.4.1.3 Ergebnisse für schwere UE (CTCAE Grad 3 und 4), die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT aus ELARA (Safety-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

Adverse Event	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=71 n (%)	N=97 n (%)
Number of Subjects (n,%)				
If events in >=5% of patients or >=10 patients and >=1% patients for grade >=3 in any time post infusion	67 (69.1)	34 (35.4)	5 (7.0)	74 (76.3)
Blood and lymphatic system disorders	51 (52.6)	26 (27.1)	4 (5.6)	57 (58.8)
Neutropenia	31 (32.0)	17 (17.7)	3 (4.2)	41 (42.3)
Anaemia	13 (13.4)	5 (5.2)	0	16 (16.5)
Febrile neutropenia	10 (10.3)	2 (2.1)	0	12 (12.4)
Thrombocytopenia	9 (9.3)	5 (5.2)	1 (1.4)	11 (11.3)
Leukopenia	8 (8.2)	3 (3.1)	0	8 (8.2)
Lymphopenia	6 (6.2)	4 (4.2)	0	8 (8.2)
Infections and infestations	0	5 (5.2)	1 (1.4)	5 (5.2)
Pneumonia	0	5 (5.2)	1 (1.4)	5 (5.2)

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

<b>Adverse Event</b>	<b>Within 8 weeks</b>	<b>&gt;8 weeks to 1 year</b>	<b>&gt;1 year</b>	<b>Any time post infusion</b>
	<b>N=97 n (%)</b>	<b>N=96 n (%)</b>	<b>N=71 n (%)</b>	<b>N=97 n (%)</b>
Investigations	24 (24.7)	10 (10.4)	0	29 (29.9)
Neutrophil count decreased	15 (15.5)	6 (6.3)	0	17 (17.5)
White blood cell count decreased	12 (12.4)	7 (7.3)	0	17 (17.5)
Lymphocyte count decreased	8 (8.2)	0	0	8 (8.2)
Platelet count decreased	4 (4.1)	2 (2.1)	0	6 (6.2)
Metabolism and nutrition disorders	3 (3.1)	2 (2.1)	0	5 (5.2)
Hypophosphataemia	3 (3.1)	2 (2.1)	0	5 (5.2)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.3.4.1.4 Ergebnisse zum Endpunkt SUE aus ELARA (Safety-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

<b>Serious Adverse Event</b>	<b>Within 8 weeks</b>	<b>&gt;8 weeks to 1 year</b>	<b>&gt;1 year</b>	<b>Any time post infusion</b>
	<b>N=97 n (%)</b>	<b>N=96 n (%)</b>	<b>N=71 n (%)</b>	<b>N=97 n (%)</b>
Number of Subjects (n,%)				
At least one SAE	27 (27.8)	19 (19.8)	5 (7.0)	42 (43.3)
SAE without disease related	23 (23.7)	15 (15.6)	2 (2.8)	33 (34.0)

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

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

#### 4.3.4.1.5 Ergebnisse für SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT aus ELARA (*Safety*-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

Serious Adverse Event	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=71 n (%)	N=97 n (%)
Number of Subjects (n,%)				
If events in >=5% of patients or >=10 patients and >=1% patients in any time post infusion	20 (20.6)	8 (8.3)	4 (5.6)	30 (30.9)
Blood and lymphatic system disorders	5 (5.2)	1 (1.0)	0	6 (6.2)
Febrile neutropenia	5 (5.2)	1 (1.0)	0	6 (6.2)
Immune system disorders	17 (17.5)	1 (1.0)	1 (1.4)	19 (19.6)
Cytokine release syndrome	17 (17.5)	1 (1.0)	1 (1.4)	19 (19.6)
Infections and infestations	0	6 (6.3)	3 (4.2)	8 (8.2)
Pneumonia	0	6 (6.3)	3 (4.2)	8 (8.2)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.3.4.1.6 Ergebnisse für UESI (identifiziert), nach SOC und PT aus ELARA (*Safety*-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

Adverse Event of Special Interest	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=71 n (%)	N=97 n (%)
Adverse Event of Special Interest	88 (90.7)	69 (71.9)	14 (19.7)	93 (95.9)
Cytokine Release Syndrome	47 (48.5)	1 (1.0)	1 (1.4)	48 (49.5)

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

Adverse Event of Special Interest	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=71 n (%)	N=97 n (%)
Cytokine release syndrome	47 (48.5)	1 (1.0)	1 (1.4)	48 (49.5)
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)
Hematological disorders including cytopenias	73 (75.3)	41 (42.7)	8 (11.3)	76 (78.4)
Neutropenia	32 (33.0)	19 (19.8)	3 (4.2)	41 (42.3)
Anaemia	24 (24.7)	8 (8.3)	0	25 (25.8)
White blood cell count decreased	17 (17.5)	12 (12.5)	2 (2.8)	21 (21.6)
Thrombocytopenia	16 (16.5)	8 (8.3)	2 (2.8)	19 (19.6)
Neutrophil count decreased	15 (15.5)	6 (6.3)	0	17 (17.5)
Febrile neutropenia	10 (10.3)	2 (2.1)	0	12 (12.4)
Platelet count decreased	8 (8.2)	3 (3.1)	0	10 (10.3)
Lymphocyte count decreased	9 (9.3)	3 (3.1)	0	9 (9.3)
Leukopenia	8 (8.2)	3 (3.1)	0	8 (8.2)
Lymphopenia	6 (6.2)	4 (4.2)	1 (1.4)	8 (8.2)
Pancytopenia	3 (3.1)	0	0	3 (3.1)
Bone marrow failure	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Neutropenic sepsis	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Infections	18 (18.6)	37 (38.5)	5 (7.0)	48 (49.5)
Pneumonia	0	7 (7.3)	3 (4.2)	9 (9.3)
Upper respiratory tract infection	2 (2.1)	5 (5.2)	0	7 (7.2)
Nasopharyngitis	2 (2.1)	4 (4.2)	0	6 (6.2)
Sinusitis	1 (1.0)	4 (4.2)	0	5 (5.2)
Bronchitis	0	4 (4.2)	0	4 (4.1)



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

Adverse Event of Special Interest	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=71 n (%)	N=97 n (%)
COVID-19	0	3 (3.1)	2 (2.8)	4 (4.1)
Respiratory tract infection	1 (1.0)	2 (2.1)	0	3 (3.1)
Urinary tract infection	2 (2.1)	1 (1.0)	0	3 (3.1)
Herpes zoster	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)
Localised infection	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)
Lower respiratory tract infection	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)
Tooth infection	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)
Influenza	2 (2.1)	0	0	2 (2.1)
Bronchiolitis	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
COVID-19 pneumonia	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Cellulitis	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Device related infection	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Diverticulitis	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Large intestine infection	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Metapneumovirus infection	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Oral herpes	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Perirectal abscess	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Pharyngotonsillitis	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Pneumonia haemophilus	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Progressive multifocal leukoencephalopathy	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Pseudomonal bacteraemia	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Rhinitis	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)

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

Adverse Event of Special Interest	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=71 n (%)	N=97 n (%)
Sepsis	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Skin infection	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Viral infection	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Bacteraemia	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Bacterial infection	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Catheter site infection	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Conjunctivitis	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Escherichia sepsis	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Human herpesvirus 6 encephalitis	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Human herpesvirus 6 infection	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Neutropenic sepsis	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Oesophageal candidiasis	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Parainfluenzae virus infection	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Prostate infection	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Pseudomonal sepsis	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Rhinovirus infection	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Staphylococcal sepsis	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Vascular device infection	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Vulvovaginal mycotic infection	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Prolonged depletion of normal B cells or Agammaglobulinemia	10 (10.3)	7 (7.3)	0	16 (16.5)
Hypogammaglobulinaemia	9 (9.3)	6 (6.3)	0	14 (14.4)
Blood immunoglobulin G decreased	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (2.1)

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

Adverse Event of Special Interest	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=71 n (%)	N=97 n (%)
Serious neurological adverse reactions	9 (9.3)	2 (2.1)	0	11 (11.3)
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	4 (4.1)	0	0	4 (4.1)
Encephalopathy	2 (2.1)	1 (1.0)	0	3 (3.1)
Tremor	2 (2.1)	0	0	2 (2.1)
Delirium	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Dyskinesia	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Dysphagia	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Muscular weakness	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Tumour Lysis Syndrome	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (2.1)
Tumour lysis syndrome	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (2.1)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.3.4.1.7 Ergebnisse für UESI (potenziell), nach SOC und PT aus ELARA (Safety-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

Adverse Event of Special Interest	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=71 n (%)	N=97 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>				
Adverse Event of Special Interest	12 (12.4)	11 (11.5)	2 (2.8)	22 (22.7)
Aggravation of graft-versus-host disease	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)

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

Adverse Event of Special Interest	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=71 n (%)	N=97 n (%)
Graft versus host disease in gastrointestinal tract	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Graft versus host disease in skin	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
New occurrence or exacerbation of an autoimmune disorder	12 (12.4)	9 (9.4)	1 (1.4)	20 (20.6)
Hypogammaglobulinaemia	9 (9.3)	6 (6.3)	0	14 (14.4)
Encephalopathy	2 (2.1)	1 (1.0)	0	3 (3.1)
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)
Colitis	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Haemolytic anaemia	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Neuropathy peripheral	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Dermatitis bullous	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Secondary malignancies (including vector insertion site oligo or monoclonality)	0	4 (4.2)	1 (1.4)	4 (4.1)
Basal cell carcinoma	0	2 (2.1)	1 (1.4)	2 (2.1)
Squamous cell carcinoma	0	2 (2.1)	1 (1.4)	2 (2.1)
Bowen's disease	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Malignant melanoma	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

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

#### 4.3.4.1.8 Ergebnisse für SUESI (identifiziert), nach SOC & PT aus ELARA (Safety-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

	Within 8 weeks N=97 n (%)	>8 weeks to 1 year N=96 n (%)	>1 year N=71 n (%)	Any time post infusion N=97 n (%)
<b>Serious Adverse Event of Special Interest</b>				
<b>Number of Subjects (n, %)</b>				
Serious Adverse Event of Special Interest	25 (25.8)	16 (16.7)	4 (5.6)	38 (39.2)
Cytokine Release Syndrome	17 (17.5)	1 (1.0)	1 (1.4)	19 (19.6)
Cytokine release syndrome	17 (17.5)	1 (1.0)	1 (1.4)	19 (19.6)
Hematological disorders including cytopenias	7 (7.2)	2 (2.1)	0	9 (9.3)
Febrile neutropenia	5 (5.2)	1 (1.0)	0	6 (6.2)
Neutropenia	2 (2.1)	0	0	2 (2.1)
Anaemia	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Platelet count decreased	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Infections	3 (3.1)	13 (13.5)	3 (4.2)	17 (17.5)
Pneumonia	0	6 (6.3)	3 (4.2)	8 (8.2)
COVID-19	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
COVID-19 pneumonia	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Diverticulitis	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Localised infection	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Lower respiratory tract infection	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Perirectal abscess	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Pneumonia haemophilus	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Progressive multifocal leukoencephalopathy	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Pseudomonal bacteraemia	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Sepsis	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)

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

Serious Adverse Event of Special Interest	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=71 n (%)	N=97 n (%)
Bacteraemia	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Human herpesvirus 6 encephalitis	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Parainfluenzae virus infection	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Serious neurological adverse reactions	2 (2.1)	1 (1.0)	0	3 (3.1)
Encephalopathy	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (2.1)
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.3.4.1.9 Ergebnisse für SUESI (potenziell), nach SOC & PT aus ELARA (Safety-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

Serious Adverse Event of Special Interest	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=71 n (%)	N=97 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>				
Serious Adverse Event of Special Interest	1 (1.0)	5 (5.2)	1 (1.4)	6 (6.2)
Aggravation of graft-versus-host disease	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Graft versus host disease in gastrointestinal tract	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
New occurrence or exacerbation of an autoimmune disorder	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (2.1)
Encephalopathy	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (2.1)
Secondary malignancies (including vector insertion site oligo or monoclonality)	0	3 (3.1)	1 (1.4)	3 (3.1)
Squamous cell carcinoma	0	2 (2.1)	1 (1.4)	2 (2.1)

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

Serious Adverse Event of Special Interest	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=71 n (%)	N=97 n (%)
Basal cell carcinoma	0	1 (1.0)	1 (1.4)	1 (1.0)
Bowen's disease	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Malignant melanoma	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

MedDRA version 21.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of adverse events.

N: Number of patients included in the analysis.

n: Number of subjects within parameter.

#### 4.3.4.1.10 Ergebnisse zum Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) aus ELARA (Safety-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

Cytokine Release Syndrome (CRS)	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97 n (%)	N=96 n (%)	N=71 n (%)	N=97 n (%)
<b>Number of Subjects (n, %)</b>				
At least one CRS	47 (48.5)	1 (1.0)	1 (1.4)	48 (49.5)
CRS by Grade				
1	27 (27.8)	1 (1.0)	0	27 (27.8)
2	20 (20.6)	0	0	20 (20.6)
3	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)
CRS Grade 3+4 combined	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)
CRS without disease related	47 (48.5)	1 (1.0)	1 (1.4)	48 (49.5)
CRS Grade 3+4 combined without disease related	0	0	1 (1.4)	1 (1.0)

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

				Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
				N=97	N=96	N=71	N=97
				n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Cytokine Release Syndrome (CRS)</b>							
N:	Number	of	patients	included	in	the	analysis.
n: Number of subjects within parameter.							

#### 4.3.4.1.11 Ergebnisse der Zusatzanalyse zum Endpunkt schwerwiegendes neurologisches Ereignis (SNE) aus ELARA (Safety-Population, Datenschnitt vom 29.03.2021)

				Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
				N=97	N=96	N=71	N=97
				n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Serious Neurological Events</b>							
<b>Number of Subjects (n, %)</b>							
Serious Neurological Events				9 (9.3)	2 (2.1)	0	11 (11.3)
Gastrointestinal disorders				1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Dysphagia				1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Muscular weakness				1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Nervous system disorders				7 (7.2)	1 (1.0)	0	8 (8.2)
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome				4 (4.1)	0	0	4 (4.1)
Encephalopathy				1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (2.1)
Dyskinesia				1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Tremor				1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
Psychiatric disorders				0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Delirium				0	1 (1.0)	0	1 (1.0)



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

	Within 8 weeks	>8 weeks to 1 year	>1 year	Any time post infusion
	N=97	N=96	N=71	N=97
<b>Serious Neurological Events</b>	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<p>N: Number of patients included in the analysis.                      n: Number of subjects within parameter.</p>				