

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Brexucabtagen-Autoleucel

**Neues Anwendungsgebiet: rezidierte oder refraktäre
B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie**

Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund	6
1 Fragestellung	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte	13
2.3.1 Mortalität	14
2.3.2 Morbidität	14
2.3.3 Lebensqualität	18
2.3.4 Sicherheit	18
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	21
2.4 Statistische Methoden	22
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	22
2.6 Indirekter Vergleich	23
2.6.1 Zusammenfassende Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs	27
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	28
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	28
3.2 Mortalität	32
3.3 Morbidität	33
3.4 Lebensqualität	33
3.5 Sicherheit	34
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	39
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Brexu-Cel	39
4.2 Design und Methodik der Studie	39
4.3 Mortalität	40
4.4 Morbidität	40
4.5 Lebensqualität	40
4.6 Sicherheit	41
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	43
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	44
Referenzen	45
Anhang	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ZUMA-3	9
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ZUMA-3.....	12
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie ZUMA-3	12
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ZUMA-3	13
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ZUMA-3	21
Tabelle 7: Kovariaten für das Propensity-Score-Modell	24
Tabelle 8: Allgemeine Angaben der Studie ZUMA-3; FAS (Datenschnitt: 23.07.2021)	28
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ZUMA-3; FAS (Datenschnitt: 23.07.2021)	29
Tabelle 10: Folgetherapien in der Studie ZUMA-3; SAS (Datenschnitt: 23.07.2021).....	31
Tabelle 11: Gesamtüberleben in der Studie ZUMA-3; FAS (Datenschnitt: 23.07.2021).....	32
Tabelle 12: Zusammenfassung der UE in der Studie ZUMA-3	34
Tabelle 13: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und UE mit einem Schweregrad ≥ 3 und einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in der Studie ZUMA-3; SAS (Datenschnitt: 23.07.2021)	35
Tabelle 14: SUE (Grad 3 oder höher) in der Studie ZUMA-3, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind; SAS (Datenschnitt: 23.07.2021).....	37
Tabelle 15: UE von besonderem Interesse in der Studie ZUMA-3; SAS (Datenschnitt: 23.07.2021)	38
Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 23.07.2021)	44
Tabelle 17: Vollständige Gesamtremission in der Studie ZUMA-3; FAS (Datenschnitt: 23.07.2021)	47
Tabelle 18: Dauer des Ansprechens in der Studie ZUMA-3; FAS (Datenschnitt: 23.07.2021).....	48
Tabelle 19: MRD-Negativität in der Studie ZUMA-3; FAS (Datenschnitt: 23.07.2021).....	48
Tabelle 20: Einschlusskriterien der historischen Patientendaten	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“; FAS (Datenschnitt: 23.07.2021).....	33
Abbildung 2: Aufbau der historischen Datenpools für die Studie SCHOLAR-3.....	49
Abbildung 3: Definition des Ansprechens in der Studie ZUMA-3.....	50

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
Brexu-Cel	Brexucabtagen-Autoleucel
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CR	Komplette Remission
CRI	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Score
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDS	Medidata Enterprise Data Store
MRD	Minimal Residual Disease
N	Anzahl
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom positiv
pU	pharmazeutischer Unternehmer
qPCR	quantitative Polymerase Chain Reaction
r/r	rezidiert oder refraktär
SAS	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SCA-1	Synthetischer Kontrollarm 1
SCA-2	Synthetischer Kontrollarm 2
SCA-3	Kombinierter synthetischer Kontrollarm (SCA-1 + SCA-2)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Brexucabtagen-Autoleucel (im Folgenden Brexu-Cel) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brexu-Cel zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Brexu-Cel in seiner Sitzung am 20. Dezember 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 4. Oktober 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Januar 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen [13]:

Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung maximal 1×10^6 Anti-CD19-CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
ZUMA-3 ¹⁾ NCT02614066	Ja	Ja	Ja	-
Studien zu externen Kontrollen				
SCHOLAR-3 ²⁾	Ja	Ja	Nein ³⁾	Siehe Kapitel 2.6.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA ergänzend zu der Zulassungsstudie eingereicht.

³⁾ Siehe Kapitel 2.6.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Für die Auswertungen des Nutzendossiers wird die zulassungsbegründete Phase-II-Studie ZUMA-3 herangezogen. Die Dosierung in der zulassungsrelevanten Teilpopulation der Studie entspricht der Fachinformation.

Da es sich bei der zulassungsrelevanten Studie ZUMA-3 um eine einarmige, nicht vergleichende Studie mit der Prüfmedikation handelt, legt der pU einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zu anderen Therapieoptionen in der Indikation vor. Dieser wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen; nähere Ausführungen dazu finden sich in Kapitel 2.5.

Zur Nutzenbewertung für Brexu-Cel herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Brexu-Cel [5].
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4].
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie ZUMA-3 [7,8,9].
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie SCHOLAR-3 [10,11,12].

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Brexu-Cel basieren auf der Zulassungsstudie ZUMA-3. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 4 beschrieben.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ZUMA-3

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Die Studie ZUMA-3 ist eine einarmige, offene und multizentrische Phase-I/II-Studie. In dieser Studie wird Brexu-Cel an Erwachsenen untersucht, die an einer r/r B-Zell-Vorläufer-ALL erkrankt sind.</p> <p>Der Ablauf der Studienbehandlung war für Teilnehmende in beiden Studienphasen gleich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Screening-Periode</u> • <u>Vorbehandlung</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle Einschlusskriterien müssen erfüllt sein, bevor die Leukapherese durchgeführt werden darf. Sobald die Leukapherese begonnen wird, gilt die Studienteilnehmende als eingeschlossen. ○ Nach Abschluss der Leukapherese wird die Brückenchemotherapie begonnen. ○ Falls benötigt, CSF-Prophylaxe. • <u>Behandlung</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zwischen den Tagen -4 und -2 vor Infusion der CAR-T-Zellen wird die konditionierende Chemotherapie durchgeführt. ○ An Tag 0 erfolgt die Infusion mit Brexu-Cel. ○ Die primäre Nachbeobachtung der Studie dauerte 24 Monate. • <u>Langzeitnachbeobachtung</u> <p>Nach Studienende können die Teilnehmenden an einer Studie zur Langzeitnachbeobachtung mit einer Länge von bis zu 15 Jahren nach der Infusion teilnehmen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <p>Vorliegen einer r/r B-Zell-Vorläufer-ALL definiert durch eine der folgenden Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primär refraktäre Erkrankung. • Erstes Rezidiv, wenn erste Remission ≤ 12 Monate. • R/R Erkrankung nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien. • R/R Erkrankung nach alloSZT, vorausgesetzt die Transplantation erfolgte ≥ 100 Tage vor Aufnahme in die Studie und es wurden ≤ 4 Wochen vor Aufnahme in die Studie keine immunsuppressiven Medikamente eingenommen. <p>Folgende weitere Einschlusskriterien mussten erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morphologische Erkrankung des Knochenmarks ($\geq 5\%$ der Blasten). • Personen mit Ph⁺-Krankheit können in die Studie aufgenommen werden, wenn sie eine TKI-Therapie nicht vertragen oder wenn sie nach der Behandlung mit mindestens 2 verschiedenen TKI r/r sind. • 18 Jahre oder älter. • ECOG-PS von 0 oder 1. • ANC $\geq 500/\mu\text{l}$, es sei denn die Zytopenie ist nach Ansicht des Prüfpersonal auf eine zugrundeliegende Leukämie zurückzuführen und durch eine Leukämie-therapie potentiell reversibel. • Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$, es sei denn die Zytopenie ist nach Ansicht des Prüfpersonal auf eine zugrundeliegende Leukämie zurückzuführen und durch eine Leukämie-therapie potentiell reversibel. • Absolute Lymphozytenzahl $\geq 100/\mu\text{l}$. • Angemessene Nieren-, Leber-, Lungen- und Herzfunktion, die definierte Kriterien erfüllen mussten.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer Burkitt-Leukämie oder eines Burkitt-Lymphoms nach WHO-Klassifikation oder einer CML mit lymphatischer Blastenkrise. • Bösartige onkologische Erkrankungen, außer nicht-melanomer Hautkrebs oder Karzinom in Situ oder Krankheitsfreiheit seit mindestens 3 Jahren. • Anomalien des ZNS. • Schwere Überempfindlichkeit auf Aminoglykoside (Antibiotikum) oder einen der in dieser Studie verwendeten Wirkstoffe in der Vorgeschichte. • Vorgeschichte eines begleitenden genetischen Syndroms, das mit Knochenmarkversagen einhergeht, wie Fanconi-Anämie, Kostmann-Syndrom, Shwachman-Diamond-Syndrom. • Myokardinfarkt, kardiale Angioplastie oder Stenting, instabile Angina oder eine andere klinisch bedeutsame Herzerkrankung innerhalb von 12 Monaten vor der Aufnahme in die Studie. • Symptomatische tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn. • Primäre Immunschwäche. • Bekannte Infektionen (Pilz, bakterielle, virale oder sonstige). • Bestimmte vorangegangene Medikamente. • Aktive Graft-versus-Host-Disease. • Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten; Datenschnitte	<p>Insgesamt gescreent: n = 173</p> <p><u>Phase-I</u></p> <p>Eingeschlossen: N = 23</p> <p>Studienpersonen mit Brückenchemotherapie: N = 22</p> <p>Studienpersonen mit konditionierender Chemotherapie: N = 21</p> <p>Studienpersonen mit Brexu-Cel-Infusion: N = 20</p> <p>Studienpersonen mit Wiederbehandlung: N = 0</p> <p><u>Phase-II</u></p> <p>Eingeschlossen: N = 58</p> <p>Studienpersonen mit Brückenchemotherapie: N = 53</p> <p>Studienpersonen mit konditionierender Chemotherapie: N = 44</p> <p>Studienpersonen mit Brexu-Cel-Infusion: N = 43</p> <p>Studienpersonen mit Wiederbehandlung: N = 2</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studienzentren</p> <p>32 Studienzentren in den USA, Deutschland, Frankreich, Niederlande und Kanada.</p> <p>Studienzeitraum</p> <p>Erste Person gescreent (Phase-I): 01.03.2016</p> <p>Erste Person eingeschlossen (Phase-I): 07.03.2016</p> <p>Letzte Person eingeschlossen (Phase-I): 12.07.2018</p> <p>Erste Person eingeschlossen (Phase-II): 01.10.2018</p> <p>Letzte Person eingeschlossen (Phase-II): 09.10.2019</p> <p>Datenschnitt für primäre Analyse: 09.09.2020</p> <p>Datenschnitt für 21-Monate-Follow-up-Analyse: 23.07.2021</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt <u>Phase-I:</u> Inzidenz von UE, definiert als DLT in der Gruppe der auswertbaren DLT. <u>Phase-II:</u> Vollständige Gesamtremission (CR + CRi) bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee.</p> <p>Sekundäre Endpunkte (Phase-II)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens (für Studienpersonen in CR oder CRi). • MRD-Negativität. • Gesamtrate der kompletten Remission bewertet durch Prüfpersonal. • Rate der alloSZT. • Gesamtüberleben. • Rezidivfreies Überleben. • Inzidenz von UE-Gradveränderungen der Sicherheitslaborwerte. • Inzidenz von Anti-Brexu-Cel-Antikörpern. • Veränderungen der EQ-5D-VAS und des VAS-Werts. <p>Explorative Endpunkte (Phase-II)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsbedingte Mortalität im Zeitraum von 100 Tagen nach alloSZT. • Komplette Remission mit teilweiser hämatologischer Erholung (CRh). • Rate des Blasten-freien hypoplastischen oder aplastischen Knochenmarks. • Rate der partiellen Remission (PR). • Gesamtrate der kompletten Remission (CR + CRi), MRD-Negativität und Dauer des Ansprechens bei Studienpersonen, die eine zweite Infusion mit Brexu-Cel erhalten haben. • Menge und Aktivität von CAR-positiven T-Zellen sowie Vorhandensein von CD19-positiven Zellen in Blut und Knochenmark.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; CAR: Chimeric Antigen Receptor; CML: Chronische myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; CSF: Kolonie-stimulierender Faktor; DLT: Dosislimitierende Toxizität; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Score; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; MRD: Minimal Residual Disease; Ph⁺: Philadelphia-Chromosom positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Protokolländerungen

Es wurden 7 Änderungen des Originalprotokolls vom 07.05.2015 vorgenommen. Die ersten beiden Amendments (04.10.2015 und 09.11.2015) wurden erstellt, bevor eine Studienperson eingeschlossen wurde (07.03.2016), und sind daher nicht relevant. In den eingereichten Studienunterlagen des pU konnte keine systematische Aufstellung identifiziert werden, wie viele Studienpersonen zum jeweiligen Zeitpunkt des Amendments eingeschlossen waren. Amendment 7 wurde nach dem vorliegenden Datenschnitt erstellt und ist somit nicht relevant für diese Nutzenbewertung.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ZUMA-3

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 1.0 (Amendment #3) vom 28.07.2016 (Phase-I)	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Ein- und Ausschlusskriterien. • Vorhandensein einer Autoimmunerkrankung als ein Ausschlussgrund. • Empfehlung der Brückentherapie für alle Studienpersonen. • Anpassung des primären Endpunkts sowie weiterer sekundärer Endpunkte.
Version 1 (Amendment #4) vom 10.03.2017 (Phase-I)	<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme von MRD-Negativität als Endpunkt. • Anpassung des primären Endpunkts sowie weiterer sekundärer Endpunkte.
Version 1 (Amendment #5) vom 25.10.2017 (Phase-I)	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierte Definition des primären Endpunkts. • Anpassung der Erhebung der Ansprechraten (Erhebung durch unabhängiges Review ersetzt lokales Review). • Aufnahme der Erhebung des EQ-5D ab Studienphase II.
Version 1 (Amendment #6) vom 31.10.2018 (Phase-I und Phase-II)	<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme weiterer Erhebungszeitpunkte des EQ-5D. • Zu diesem Amendment lag die empfohlene Phase-II-Dosierung vor.

Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimension; MRD: Minimal Residual Disease.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie ZUMA-3

Intervention
<p>Vorbehandlung</p> <p><u>Leukapherese</u></p> <p><u>Brückentherapie</u></p> <p>Die Brückenchemotherapie wurde für alle Studienpersonen empfohlen. Zu den Brückenchemotherapie-Regimen gehörten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vincristin und Dexamethason • Mercaptopurin • Hydroxyurea • Dexamethason, Vincristin, Methotrexat, Mercaptopurin (DOMP) • Fludarabin, Cytarabin, (+ Idarubicin) (FLAG / FLAG-IDA) • Cyclophosphamid und Dexamethason • Methotrexat <p>Für Ph⁺-ALL und Ph-like ALL ist die Gabe eines TKI in Kombination mit den genannten Regimen erlaubt.</p> <p><u>Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)</u></p> <p>Falls benötigt: CSF-Prophylaxe nach institutionellen oder nationalen Standards; bis 7 Tage vor Brexu-Cel-Infusion.</p> <p>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Gabe von Fludarabin (25 mg/m² i. v. an den Tagen -4, -3 und -2 vor CAR-T-Infusion) und Cyclophosphamid (900 mg/m² i. v. an Tag -2 vor CAR-T-Infusion).</p> <p>Behandlung</p> <p><u>Prämedikation:</u> Paracetamol, Diphenhydramin.</p> <p>Brexu-Cel-Infusion</p> <p>Infusion von 1 x 10⁶ CAR-positiven T-Zellen pro kg Körpergewicht.</p>

Intervention
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroide und weitere immunsuppressive Arzneimittel sollten 7 Tage vor der Leukapherese und 5 Tage vor der Brexu-Cel-Infusion vermieden werden. • Wenn Kortikosteroide und andere immunsuppressive Arzneimittel nicht genutzt wurden, um Toxizitäten, die in Verbindung zur Brexu-Cel-Infusion standen, zu behandeln, sollte die Gabe von Kortikosteroiden für 3 Monate nach Infusion vermieden werden. • Antikoagulantien. • Für Ph⁺-Studienpersonen sollte die Gabe eines TKI mindestens 1 Woche vor der Brexu-Cel-Infusion gestoppt werden. Zu den möglichen TKI gehörten: Imatinib, Dasatinib und Ponatinib. • Sedative Medikamente sollten vermieden werden. <p>Erlaubte Begleitmedikation Nach Ermessen des Studienarztes.</p>

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucl; CAR: Chimeric Antigen Receptor; CSF: Kolonie-stimulierender Faktor; Ph⁺: Philadelphia-Chromosom positiv; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ZUMA-3

Studie ZUMA-3 Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Vollständige Gesamtremission (OCR) ¹⁾²⁾	Morbidität	Ja	Ergänzend
Dauer des Ansprechens ²⁾		Ja	Ergänzend
EQ-5D-VAS		Ja	Ja
MRD-Negativität ²⁾		Ja	Ergänzend
Rezidivfreies Überleben		Ja	Nein
Rate der alloSZT		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse ³⁾	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Der Endpunkt wurde ergänzend im Anhang dargestellt.

³⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; MRD: Minimal Residual Disease; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird definiert als Zeit vom Studieneinschluss bis zum Tod jeglicher Ursache. Für eingeschlossene Studienpersonen, die keine Brexu-Cel-Infusion erhalten haben, wird das Gesamtüberleben bis zum Ende der Studie ZUMA-3 erhoben. Studienpersonen, die zum jeweiligen Datenschnitt noch nicht verstorben sind, werden zum jeweiligen Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Es liegen Auswertungen sowohl im Full Analysis Set (FAS) als auch im Safety Analysis Set (SAS) vor.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ in der Studie ZUMA-3 wird als valide eingeschätzt.

2.3.2 Morbidität

Vollständige Gesamtremission (OCR)

Der primäre Endpunkt der Phase-II der Studie ZUMA-3 „Vollständige Gesamtremission“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der primäre Endpunkt „Vollständige Gesamtremission“ umfasst alle Studienpersonen, die eine komplette Remission (CR) oder eine komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) vor einer subsequenten Antikrebstherapie oder einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) erreicht haben. Die Definitionen des Ansprechens sind im Anhang in Abbildung 3 dargestellt.

Die Erhebung des primären Endpunkts unterscheidet sich zwischen Phase-I und Phase-II der Studie ZUMA-3. Während in Phase-II die Erhebung des primären Endpunkts durch ein unabhängiges Review-Komitee erfolgte, wurde die vollständige Gesamtremission in Phase-I vor allem durch das Prüfpersonal erhoben. Laut SAP konnte die Analyse des Ansprechens in Phase-I auch zum gewählten Zeitpunkt des Prüfpersonals erfolgen. Als Gründe für die Wahl des Zeitpunkts nennt der SAP Publikationen, vorläufige Evaluation des Nutzens der Brexu-Cel-Infusion oder für Dosierungsentscheidungen.

Alle Studienpersonen, die keine CR oder CRi zum Datenschnitt erreicht haben, wurden als Non-Responder gewertet.

Bewertung

Die Erhebung des Endpunkts „Vollständige Gesamtremission“ ist eingeschränkt nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Vollständige Gesamtemission“ basiert hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Es erfolgte keine zeitgleiche Erhebung von für die Studienperson spürbaren Krankheitssymptomen. Aus dem Erreichen einer Remission kann jedoch nicht auf Krankheitsfreiheit geschlossen werden. Das Risiko eines Rezidivs in dieser Population ist insbesondere in den ersten 2 Jahren nach Erreichen einer CR hoch. Das Ansprechen gemäß CR/CRi stellt kein validiertes Surrogat eines patientenrelevanten Endpunkts in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population dar. Weiterhin ist unklar, ob einer CRi bzw. CRh (komplette Remission mit teilweiser hämatologischer Erholung), was eine unvollständige Erholung des Blutbilds darstellt, eine vergleichbare (klinische) Relevanz wie dem Erreichen einer CR zukommt. Vor diesem Hintergrund wird das Ansprechen nicht als patientenrelevant eingestuft.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant angesehen und deshalb als nicht relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft. Jedoch werden die Ergebnisse aufgrund der klinischen Bedeutung des Endpunkts ergänzend dargestellt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Dauer des Ansprechens

Der Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Dauer des Ansprechens ist definiert als Zeit zwischen der ersten CR oder CRi (erhoben durch das unabhängige Review-Komitee) bis zum Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache. Die Dauer des Ansprechens wurde abgeleitet durch Krankheitsbeurteilung vor Einleitung einer subsequenten Antikrebstherapie oder alloSZT. Die Definition eines Rezidivs ist in Abbildung 3 dargestellt. Studienpersonen, die die Kriterien eines Rezidivs nicht erfüllen und die nicht gestorben sind, werden zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt zensiert. Die „Reverse Kaplan Meier“-Methode nach Schemper (1996) [15] wurde angewendet, um die Follow-up-Zeit zu bestimmen. Ob sich eine Studienperson noch in Remission befand, wurde in 3-Monatsintervallen erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist eingeschränkt nachvollziehbar.

Dadurch, dass die Erhebung des Endpunkts durch ein unabhängiges Review-Komitee erfolgte, wurden Studienpersonen aus Phase-I ausgeschlossen. Es ist unklar, in welchen Zeitintervallen in Phase-I die Dauer des Ansprechens erhoben worden ist.

Patientenrelevanz

Liegt ein potentiell kurativer Therapieansatz vor, können Rezidive patientenrelevant sein. Die hier betrachteten Personen befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidivierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Bei der zu bewertenden Therapie mit Brexu-Cel ist unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt. Die Patientenrelevanz der Dauer des Ansprechens wird daher insgesamt als unklar bewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

MRD-Negativität

Der Endpunkt „MRD-Negativität“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz ergänzend berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

MRD-Negativität ist definiert als Studienpersonen mit einer minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease (MRD)) von $< 10^{-4}$ gemessen durch Standardbeurteilung (qPCR oder Durchflusszytometrie). Das Monitoring der MRD dient dazu das Vorhandensein von leukämischen Blasten in Knochenmarkproben zu bestimmen. Dieser Endpunkt wurde mit Amendment 4 hinzugefügt. Laut SAP sollte die MRD-Negativität für alle Studienpersonen erhoben werden, die eine Brexu-Cel-Infusion erhalten haben. In den eingereichten Unterlagen des pU finden sich Ergebnisse für die zulassungskonforme Teilpopulation für Studienpersonen, die eine Infusion mit Brexu-Cel erhalten haben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die unmittelbare Patientenrelevanz des Endpunkts „MRD-Negativität“ bleibt unklar. Aufgrund der klinischen Bedeutung und des Stellenwerts der MRD in der Therapiesteuerung wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Rezidivfreies Überleben

Der Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz in der vorliegenden Operationalisierung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das rezidivfreie Überleben ist im FAS definiert als die Zeit zwischen Studieneinschluss und dem Datum des Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache. Als Ereignis wurden folgende Events definiert: Rezidiv; Tod; Bestes Ansprechen nicht CR/CRi.

Definition eines Rezidivs nach den Kriterien von Cheson et al. (2007) [3]:

- Wiederauftreten von Blasten im Blut ($\geq 1\%$) oder
- Wiederauftreten von Blasten im Knochenmark ($> 5\%$) oder
- Wiederauftreten oder erstmaliges Auftreten jedweder extramedullären Erkrankung.

Im SAP wurden folgende Zensierungsgründe präspezifiziert:

- Anhaltende Remission und keine neue Antikrebstherapie initiiert.
- Studienperson in CR oder CRi erhält eine neue Antikrebstherapie oder alloSZT (außer bei Erhalt einer Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitor).
- Lost to Follow-up.
- Ansprechen noch nicht untersucht.

Für diese Auswertung musste keine CR erreicht werden. Studienpersonen, die keine CR erreicht haben, wurden zum Zeitpunkt der Datenauswertung zensiert. Es liegen jedoch Auswertungen für eine Studienpopulation vor, die eine CR erreicht hat.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar. Es bestehen Unklarheiten hinsichtlich der Verwendung der Teilkomponente „Bestes Ansprechen nicht CR/CRi“. Durch das Einbeziehen von Studienpersonen, die noch keine CRi erreicht haben, geht in die Beobachtungszeit ebenfalls die Zeit ein, in der die Studienperson auf die CR wartet. Durch die Verwendung des Nichterreichens eines kompletten Ansprechens als Ereignis, ähnelt die Operationalisierung dem „Ereignisfreien Überleben.“ Jedoch wird anders als beim ereignisfreien Überleben, der Beginn einer neuen Antikrebstherapie nicht als Ereignis, sondern als Zensierungsgrund gewertet.

Patientenrelevanz

Das rezidivfreie Überleben in der vorliegenden Operationalisierung wird als nicht patientenrelevant bewertet. In der vorliegenden Operationalisierung liegt für einen Teil des Patientenkollektivs und für einen Teil der Beobachtungszeit keine Rezidivfreiheit vor, da eine CR nicht oder noch nicht erreicht wurde.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Rate der alloSZT

Der Endpunkt „Rate der alloSZT“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Limitationen in der vorliegenden Operationalisierung und unklarer Patientenrelevanz nicht herangezogen.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Rate der alloSZT“ umfasst den Anteil der Studienpersonen mit einer alloSZT nach der Brexu-Cel-Infusion an allen transplantationsfähigen Studienpersonen mit passendem Spender. Es liegen Auswertungen im FAS zum aktuellen Datenschnitt vor. Die Follow-up-Periode für Folgetherapien werden ab Monat 6 alle 3 Monate bis Monat 18 und ab Monat 24 alle 6 Monate bis Monat 60 erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar. Es ist unklar, ab wann eine Studienperson als transplantationsfähig galt. Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, ob Studienpersonen nach erreichter CR bei Erhalt einer alloSZT weiterhin in einer CR verblieben sein müssen oder möglicherweise trotz Verlust einer vorherigen CR noch eine alloSZT erhalten konnten. Zudem kann anhand der Studienunterlagen nicht nachvollzogen werden, nach welchen Kriterien Patientinnen und Patienten eine alloSZT erhielten und ob alle Personen, die für eine alloSZT nach Ermessen des medizinischen Personals infrage kamen, eine alloSZT erhielten.

Patientenrelevanz und Validität

Eine alloSZT stellt in dieser Indikation eine potentiell kurative Behandlungsoption dar und hat in Folge dessen einen besonderen Stellenwert. Es ist unklar, inwieweit in diesem Anwendungsgebiet von einem kurativen Therapieanspruch ausgegangen werden kann.

Zur Durchführung einer alloSZT müssen verschiedene Voraussetzungen erfüllt sein. Auch müssen unabhängig vom Ansprechen mehrere Einflussfaktoren (z. B. ausreichender Allgemeinzustand, Verfügbarkeit eines Spenders) erfüllt sein. Informationen zu den Bedingungen der Durchführung einer alloSZT konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Eine Darstellung der Gründe, warum eine Studienperson eine alloSZT erhielt oder nicht, ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

Vor diesem Hintergrund wird dieser Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung und dem unklaren kurativen Therapieanspruch als nicht geeignet angesehen, um Rückschlüsse auf die Effekte von Brexu-Cel zu ziehen, und wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

EQ-5D-VAS

Der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Mit Amendment 5 wurde die Erhebung der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D-VAS) als Endpunkt aufgenommen. Die visuelle Analogskala des EQ-5D sollte zu Baseline und zu jeder Studienvisite bis Monat 24 für Phase-II-Studienpersonen erhoben werden. Die Erhebungszeitpunkte der EQ-5D-VAS wurden mit Amendment 6 in der Phase-II-Population angepasst; in Phase-I wurde der EQ-5D nicht verwendet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Es liegen keine Daten über den Zeitraum zwischen Screening und Infusion vor. Dadurch ist die Länge des Zeitabstands zwischen der erstmaligen Erhebung (Screening) und Tag 0 (Tag der Infusion) unklar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die Validität des Endpunkts „EQ-5D-VAS“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

2.3.3 Lebensqualität

In der Studie ZUMA-3 wurden keine Endpunkte der Lebensqualität erhoben.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Allerdings erstreckt sich der Zeitraum einer systematischen vollumfänglichen Erhebung vom Zeitpunkt der Leukapherese (bei SUE schon ab Screening) maximal bis zu Monat 3 nach Infusion von Brexu-Cel. Anschließend werden nur selektiv UE/SUE berichtet.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jegliches schädliche unvorhergesehene Ereignis, welches im Rahmen der Studie bei einer Studienperson auftritt. Das Ereignis muss nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Die Definition von UE schließt die Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung ein. Eine Verschlechterung deutet darauf hin, dass sich diese hinsichtlich Schwere, Häufigkeit und/oder Dauer verstärkt hat oder mit einem schlechteren Ausgang verbunden ist. Eine bereits bestehende Erkrankung, die

sich während der Studie nicht verschlechterte oder während der Studie eine Intervention (z. B. kosmetische Chirurgie) oder einen medizinischen Eingriff erforderte, wurde nicht als UE betrachtet. Dies gilt auch, wenn solche Eingriffe bereits vor Studienbeginn geplant waren. Die Hospitalisierung, die im Rahmen der Studie erfolgte, wurde nicht als UE gewertet.

Eine Krankheitsprogression, die durch Messung von malignen Läsionen auf Röntgenbildern oder mittels anderer Methoden festgestellt wurde, wurde nicht als UE berichtet. Tod aufgrund von Krankheitsprogression in Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen sollte als der primäre Tumortyp berichtet werden.

Wenn ein UE oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf die zu untersuchende Krankheit zurückzuführen ist, sind die Anzeichen und Symptome zu berichten. Eine Verschlechterung der Anzeichen und Symptome der in der Studie untersuchten Malignität wurde als UE gemeldet.

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; Version 23.0 (laut Modul 4)) kodiert. Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute, Version 4.03; die verwendeten Versionen können variieren, da stets die aktuellen Versionen verwendet wurden. Die Klassifizierung des Schweregrads des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurde nach Lee et al. (2014) [14] durchgeführt. Neurologische Ereignisse sollten über eine Suchstrategie basierend auf bekannten neurologischen Toxizitäten von Anti-CD19-Immunotherapien nach Topp et al. (2015) [17] identifiziert werden. Eine Liste von Suchtermen wurde dazu im SAP definiert.

UE wurden zusammengefasst nach Systemorganklassen und Preferred Terms und nach dem höchsten Schweregrad. Therapiebedingte (treatment-emergent) UE waren definiert als UE, die (zeitlich) nach dem Beginn der konditionierenden Chemotherapie auftraten, und umfassten auch UE, die nach einer erneuten Behandlung mit Brexu-Cel beobachtet wurden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, sofern es fatal oder lebensbedrohlich war, eine Hospitalisierung (oder Verlängerung einer Hospitalisierung) nach sich zog, zu einer Behinderung oder Handlungsunfähigkeit führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler verursachte oder aus anderen Gründen medizinisch bedeutsam war (patientengefährdend, medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderlich).

Eine Progression der Malignität während der Studie wurde nicht als SUE dokumentiert. UE, die mit der Krankheitsprogression in Verbindung gebracht werden, können jedoch als SUE berichtet werden. Wenn die Progression der Malignität innerhalb von 3 Monaten nach dem letzten Tag der konditionierenden Chemotherapie oder der Infusion von Brexu-Cel fatal ist, wird das Ereignis als SUE mit CTCAE-Grad 5 (= Tod) dokumentiert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)

Für die Studie ZUMA-3 wurden die UE von besonderem Interesse nochmals unterteilt in „UE mit identifiziertem Risiko“, „UE mit potentielltem Risiko“ und „Andere UE von besonderem Interesse“.

Folgende UESI wurden von der European Medicines Agency (EMA) definiert:

UE mit identifiziertem Risiko

- Zytokin-Freisetzungssyndrom
- Neurologische Ereignisse
- Zytopenie (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie)
- Infektionen
- Hypogammaglobulinämie

UE mit potentielltem Risiko

- Sekundäre Malignität
- Immunogenität
- Präsenz von Replication-Competent Retrovirus im Blut (Laborparameter)
- Tumorlyse-Syndrom
- Graft-versus-Host-Disease

Zu folgenden weiteren UESI finden sich weitere Darstellungen im Dossier des pU:

Andere UE von besonderem Interesse

- Herzrhythmusstörung
- Herzinsuffizienz

Generell wurden UE zu jedem Untersuchungszeitpunkt ab dem Beginn der Leukapherese bis zu 90 Tage nach der Infusion von Brexu-Cel aufgezeichnet; SUE wurden bereits ab Screening erhoben. Für den Zeitraum ab 3 Monate bis 24 Monate nach der Infusion von Brexu-Cel oder eines Krankheitsprogresses (je nachdem, was zuerst aufgetreten ist) wurden nur gezielte UE bzw. SUE aufgezeichnet. Dazu gehörten „Neurologische Ereignisse“, „Hämatologische Ereignisse“, „Graft-versus-Host-Disease“, „Infektionen“, „Autoimmunerkrankungen“ und „Sekundäre Malignitäten“.

Für Personen, welche in die Studie eingeschlossen aber nicht mit Brexu-Cel behandelt wurden, endet die Beobachtungsperiode für UE 30 Tage nach der letzten studienspezifischen Prozedur (z. B. Leukapherese, konditionierende Chemotherapie).

Die Auswertung erfolgte im SAS (alle Personen mit Brexu-Cel-Infusion). Darüber hinaus wurden auch Analysen im FAS präsentiert.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ist insgesamt patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist dagegen unklar.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die Validität des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ ist eingeschränkt.

Der Erhebungszeitraum erstreckt sich vom Zeitpunkt der Leukapherese (bei SUE schon ab Screening) bis zu Monat 3 nach Infusion von Brexu-Cel. Anschließend werden nur ausgewählte UE/SUE berichtet. Eine systematische Erfassung der UE ist somit auf einen eingeschränkten Zeitraum (bis maximal 3 Monate nach Infusion) beschränkt. Unklar ist auch, warum nach 3 Monaten nur noch gezielte UE/SUE dargestellt wurden. Eine valide Erfassung und Auswertung aller Sicherheitsereignisse für den Zeitraum > 3 Monate nach Infusion von Brexu-Cel ist somit nicht möglich. Durch die Neuartigkeit des Therapieansatzes ist unklar, ob auch zu späteren Phasen andere UE/SUE auftreten könnten.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ZUMA-3

Studiensite Endpunkt	Screening	Tag 4 vor Infusion	Tag 0 bis Tag 14 nach Infusion	Tag 28 nach Infusion	Woche 8 nach Infusion	Monat 3 nach Infusion	Ab Monat 3 bis Monat 24
Vollständige Gesamtremission ¹⁾	-	-	(x) ²⁾	x	x	x	x ³⁾
Gesamtüberleben	x	x	x ⁴⁾	x	x	x	x ³⁾⁵⁾
Dauer des Ansprechens ¹⁾	-	-	x	x	x	x	x
MRD-Negativität ¹⁾	x	x	(x) ²⁾	x	x	x	x ³⁾
EQ-5D-VAS ⁶⁾	x	-	x ⁷⁾	x	-	x	x ³⁾
Unerwünschte Ereignisse ⁸⁾	x	x	x	x	x	x	x

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

²⁾ Dieser Endpunkt konnte optional zu Tag 7 nach Infusion erhoben werden.

³⁾ Ab Monat 3 wurde dieser Endpunkt alle 3 Monate bis zu Monat 24 erhoben.

⁴⁾ Zu Tag 14 erfolgte eine Erhebung des Überlebensstatus.

⁵⁾ Ab Monat 24 wurde das Gesamtüberleben alle 6 Monate erhoben. Wenn alle Studienpersonen die Möglichkeit hatten 24 Monate nachbeobachtet zu werden, bestand die Möglichkeit in eine weitere Long-Term-Follow-up-Studie überzugehen.

⁶⁾ Wurde nur für Studienpersonen der Phase-II erhoben.

⁷⁾ Dieser Endpunkt wurde am Tag der Infusion erhoben.

⁸⁾ UE wurden ab der Leukapherese erfasst und bis zu Monat 3 nach Infusion mit Brexu-Cel erhoben. Nach Monat 3 werden nur spezifische UE bis zur Krankheitsprogression berichtet. Studienpersonen, die keine Infusion mit Brexu-Cel erhalten haben, werden bis zu 30 Tage nach der letzten Studienprozedur nachbeobachtet.

Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; MRD: Minimal Residual Disease; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.4 Statistische Methoden

Die Studienpopulation der Studie ZUMA-3 umfasste Personen ab 18 Jahre. Da die Zulassung für Personen, die älter als 26 Jahre sind, erteilt worden ist, enthalten die Auswertungen in den Unterlagen des pU die relevante Zulassungspopulation. Es liegen auch Auswertungen für die gesamte Studie ZUMA-3 vor.

Analysepopulationen

- Full Analysis Set (FAS): Alle Personen, die in die Studie ZUMA-3 eingeschlossen worden sind. Dies entspricht der Intention-to-Treat (ITT)-Population.
- FAS (EMA): Alle Personen über 26 Jahre, die in die Studie ZUMA-3 eingeschlossen worden sind. Es handelt sich bei diesem Analyse-Set um die zugelassene Teilpopulation. Wenn im Folgenden das FAS genannt wird, ist immer die zulassungsrelevante Teilpopulation gemeint.
- Safety Analysis Set (SAS): Alle Personen, die mit jeglicher Dosis in der Studie ZUMA-3 behandelt worden sind.
- SAS (EMA): Alle Personen über 26 Jahre, die mit der Zulassungsdosierung behandelt worden sind. Es handelt sich bei diesem Analyse-Set um die zugelassene Teilpopulation. Wenn im Folgenden das SAS genannt wird, ist immer die zulassungsrelevante Teilpopulation gemeint.

Datenschnitte

Es liegen zum derzeitigen Zeitpunkt zwei Datenschnitte vor.

- Primäre Analyse: 09.09.2020
- Datenschnitt zur medianen Follow-up-Zeit von 21 Monaten: 23.07.2021

Im Rahmen der Zulassung reichte der pU einen Datenschnitt vom 09.09.2020 ein. Die EMA forderte nach einer ersten Bewertung einen weiteren Datenschnitt mit einer längeren Nachbeobachtungsdauer an. Der pU reichte daraufhin Daten aus einer Analyse vom 23.07.2021 ein.

Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt mit der längsten Nachbeobachtungsdauer vom 23.07.2021 berücksichtigt.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Im SAP vom 06.07.2020 sind die geplanten Analysen für die relevanten Endpunkte (Tabelle 5) für die primäre Analyse vom 09.09.2020 beschrieben. Die durchgeführten Analysen sind somit präspezifiziert. Für die Nutzenbewertung sind die Auswertungen für das FAS (Wirksamkeit) und das SAS (Sicherheit) relevant.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Gesamtüberleben

Wenn Daten zum Gesamtüberleben vollständig fehlen (z. B. Jahr), wird nicht imputiert und die Studienperson wurde zum Datenschnitt oder zum letztmaligen Zeitpunkt, an dem bekannt war, dass die Studienperson noch am Leben ist, zensiert.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie ZUMA-3 um eine Phase-I/II-Studie ohne Kontrollarm handelt wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

2.6 Indirekter Vergleich

Für einen indirekten Vergleich zur Wirksamkeit reicht der pU die retrospektive Studie SCHOLAR-3 ein. Die Studie SCHOLAR-3 basiert auf historischen Daten aus klinischen Arzneimittelstudien. Diese werden mit der Phase-II-Population der Studie ZUMA-3 verglichen. Der pU reicht dafür mehrere Protokolle, einen SAP, einen Report sowie Outputs zur relevanten Teilpopulation für Personen älter als 26 Jahre ein. Für den indirekten Vergleich wurden Auswertungen für die Endpunkte „Vollständige Gesamtremission“, „Komplette Remission“, „Rate der alloSZT“, „Gesamtüberleben“ und „Rezidivfreies Überleben“ in den Analysesets modifizierte ITT und FAS für den synthetischen Kontrollarm 1 (SCA-1) vorgelegt. Für den synthetischen Kontrollarm 2 (SCA-2) liegt eine Auswertung zum Gesamtüberleben vor. Außerdem liegt eine Auswertung für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in einer kombinierten Analyse von SCA-1 + SCA-2 vor (= SCA-3).

Es handelt sich bei dieser Art des Vergleichs um einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator.

Beschreibung der Datenquelle

Für die Bildung der Datenquelle wurde die Datenbank „Medidata Enterprise Data Store“ (MEDS) verwendet. Diese Datenbank beinhaltet anonymisierte Daten aus klinischen Studien auf Patientenebene, die von Sponsoren zur Verfügung gestellt worden sind.

Auswahl der externen Vergleichspopulation

Für die Erstellung der externen Vergleichspopulation wurde eine systematische Suche nach klinischen Studien in dem Anwendungsgebiet in einschlägigen Studienregistern durchgeführt. Es wurden bestimmte Einschlusskriterien erfüllt (u. a. offenes Studiendesign und nur bestimmte Behandlungsoptionen waren erlaubt). Es wurden 13 passende klinische Studien (510 Studienpersonen) identifiziert, für die Daten in der MEDS-Datenbank vorlagen.

Die identifizierten 13 klinischen Studien wurden im Zeitraum von 2010 bis 2017 durchgeführt und beinhalten Phase-I-, Phase-I/II-, Phase-II- und Phase-III-Studien. Anhand der im Anhang in Tabelle 20 gelisteten Einschlusskriterien wurden 260 Personen zur Bildung der Vergleichspopulationen verwendet.

Für die Analysen wurden 2 Patientenpools gebildet, aus denen im weiteren Prozess „synthetische Kontrollarme“ konstruiert worden sind. Da laut pU eine vorherige Behandlung mit Blinatumomab ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen einer CD19-gerichteten CAR-T-Therapie sei [16], wurde zwischen Blinatumomab-naiven oder -erfahrenen (vorbehandelten) Personen unterschieden. Der erste Datenpool für SCA-1 umfasst Studienpersonen, die Blinatumomab- und Inotuzumab-naiv sind und im Studienverlauf ein Chemotherapie-Regime (n = 110) oder Blinatumomab oder Inotuzumab (n = 80) erhalten haben.

Der Datenpool für SCA-2 umfasst zum einen Personen, die bei Einschluss in die Studie Blinatumomab- oder Inotuzumab-naiv waren, bei denen im Behandlungsverlauf eine Blinatumomab- oder Inotuzumab-Behandlung fehlgeschlagen ist und im Folgenden ein Chemotherapie-Regime als Behandlung erhalten haben („Standard of Care“) (n = 50), sowie Personen, bei denen Blinatumomab oder Inotuzumab fehlgeschlagen ist und die im Studienverlauf entweder ein Chemotherapie-Regime, Blinatumomab oder Inotuzumab erhalten haben (n = 10). Insgesamt bleiben die genauen Therapieverläufe der teilgenommenen Personen in den synthetischen Kontrollarmen unklar. Eine graphische Darstellung der Datenpool-Bildung zur Erstellung der synthetischen Kontrollarme findet sich im Anhang in Abbildung 2.

Außerdem wurde ein kombinierter synthetischer Kontrollarm geschaffen, der nur aus Personen in SCA-1 und SCA-2 besteht und als SCA-3 bezeichnet wird. Dieser kombinierte Arm besteht ausschließlich aus der aus Matching generierten Kohorte aus den vorherigen synthetischen Armen.

Aus den ursprünglich 510 identifizierten historischen Personen im FAS sind 190 in den SCA-1-Studienpool eingegangen und 60 in den SCA-2-Studienpool. Nach Ausschluss der Personen unter 26 Jahre sind im SCA-1-Studienpool 138 und im SCA-2-Studienpool 36 historische Patientendaten verblieben.

Systematische Literaturrecherche und Auswahl von Confoundern

Es wurden keine Informationen zu einer systematischen Identifikation von Confoundern (z. B. unter Verwendung wissenschaftlicher Literatur und unter Einbindung klinischer Expertinnen und Experten) identifiziert. Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, wie die in den Studienunterlagen definierten Confounder identifiziert und selektiert wurden.

Gemäß SAP wurden für die Adjustierung mittels Propensity-Score-Matching-Analyse folgende Kovariaten berücksichtigt:

Tabelle 7: Kovariaten für das Propensity-Score-Modell

Berücksichtigte Kovariaten für das Propensity Score Matching
<ul style="list-style-type: none"> • Alter zu Baseline (in Jahren) • Geschlecht (männlich; weiblich) • ECOG-PS zu Baseline (0; 1) • Philadelphia-Chromosom-Status zu Baseline (positiv; negativ/unbekannt) • Prozentualer Anteil Knochenmarkblasten zu Baseline (in Prozent) • Anzahl vorheriger Therapien (1; 2; 3; 4; ...; n) • Präsenz von Extramedullärer Erkrankung zu Baseline (ja; nein/unbekannt) • Vorherige alloSZT (ja; nein/unbekannt) • Primär refraktärer Status (ja; nein/unbekannt)

Abkürzungen: alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Score.

Einschätzung der verwendeten Vergleichspopulation und der verwendeten Confounder

Die verwendete Vergleichspopulation basiert auf historischen klinischen Patientendaten. Die klinischen Studien wurden zeitlich vor der Studie ZUMA-3 durchgeführt. Aus ursprünglich 13 identifizierten klinischen Studien konnten 510 Patientenlevel-Daten für die Bildung der beiden Datenpools verwendet werden. Es ist unklar, wie viele Patientendaten aufgrund fehlender Daten in der Datenbank nicht zugänglich waren und wie viele aufgrund nicht erfüllter Einschlusskriterien aus dem Datenpool ausgeschlossen wurden. Es ist unklar, ob für alle Endpunkte von den Sponsoren Daten aus den klinischen Studien hinterlegt worden sind. Durch die Herleitung von 2 verschiedenen Studienpools auf Basis der Vortherapie und der Verwendung von Wahrscheinlichkeiten, um aus einem Studienpool in einen synthetischen Kontrollarm zu gelangen, beeinflusst die vorherige Therapie und die zu erhaltene Therapie die Wahrscheinlichkeit [6] (siehe Abbildung 2) in einen Datenpool der synthetischen Kontrollarme aufgenommen zu werden. Dies kann zu einem Selektionsbias führen.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Verwendung von Patientendaten aus verschiedenen Studienphasen und Studiendesigns zu einer Verzerrung des gesehenen Behandlungseffekts führt. Eine vorzeitig beendete Studie zugunsten des Interventionsarms der historischen klinischen Studie könnte den Vergleich der Patientendaten aus einer Kontrollgruppe gegenüber ZUMA-3-Studienpersonen verzerren.

In den eingereichten Unterlagen weichen die definierten Baseline-Charakteristiken im Studienprotokoll von den tatsächlich dargestellten Baseline-Charakteristiken in den Outputs leicht ab. Es ist unklar, wieso laut Protokoll-Amendment 2 vom 29.09.2021 unterschiedliche Baseline-Charakteristiken je nach Blinatumomab-Vorbehandlung berichtet werden sollen. Die Kovariable „Zeit seit ALL-Diagnose“ wurde in den Studienprotokollen mehrfach präspezifiziert. In den eingereichten Unterlagen finden sich jedoch keine Informationen zu dieser Kovariable. Weiterhin weichen die Angaben zwischen Studienprotokollen und SAP über die zu verwendeten Confounder voneinander ab. Laut Studienprotokoll hätte die Therapielinie zum Einschlussdatum und die Zeit seit ALL-Diagnose als Kovariate verwendet werden sollen. Diese finden sich nicht im SAP. In der Auswertung wurde dann als Kovariate „primär refraktär“ verwendet.

Der pU legt keine Überprüfung zur externen Validität des identifizierten Datenpools vor. Eine separate spezifische Darstellung der Baseline-Charakteristiken (z. B. nach Art des Rezidivs oder Subtyp der ALL) für den gesamten historischen Studienpool konnte nicht identifiziert werden. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen können somit nicht die Vollständigkeit, Repräsentativität und Selektion der externen Kontrolle überprüft werden. Die Positivität der historischen Kontrollpopulation und der Studie ZUMA-3 (d. h. die Möglichkeit, dass beide Patientenpopulationen (theoretisch) gleichermaßen für die Therapien in Frage kommen und keine Gründe wie bspw. Kontraindikationen gegen eine entsprechende Zuteilung sprechen) ist deswegen unklar.

Weiterhin ist unklar, ob Nachbeobachtung und Endpunkterhebung in den 13 verschiedenen Studien vergleichbar zu der der Studie ZUMA-3 ist. Insbesondere bei den Daten aus Langzeitbeobachtungsphasen der historischen klinischen Studien ist von Unterschieden im Vorgehen gegenüber der Studie ZUMA-3 auszugehen, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich durch möglicherweise unterschiedliche Erhebungszeitpunkte von Baseline-Werten. In der Studie ZUMA-3 wurde der Baseline-Wert als letzter Wert vor der konditionierenden Chemotherapie definiert. Es ist unklar, ob mögliche Unterschiede in der Definition des Zeitpunkts „Baseline“ im weiteren Matching-Verlauf berücksichtigt worden sind.

Bei vorliegender Positivität ist bei indirekten Vergleichen ohne Brückenkompator die Berücksichtigung aller relevanten Confounder und Effektmodifikatoren notwendig, um die erforderliche Strukturgleichheit zu erreichen. Im vorliegenden indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-3 und SCHOLAR-3 wurden 9 Kovariaten im SAP definiert. Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, wie diese Kovariaten identifiziert wurden. Es wird daher nicht davon ausgegangen, dass einer systematischen Herangehensweise zur Identifikation der Confounder gefolgt wurde. Dementsprechend ist unklar, ob alle relevanten Confounder und Effektmodifikatoren abgebildet sind. Des Weiteren ist unklar, ob es sinnvoll ist Kovariaten auszuwählen, die in klinischen Studien in dieser Indikation, die für die Datenpoolbildung verwendet worden sind, als Ausschlusskriterium gelistet sind (u. a. Ph⁺-Erkrankung).

Methoden zum Matching

Obwohl es sich bei der Studie ZUMA-3 um eine Phase-I/II-Studie handelt, ist die Patientenpopulation in Bezug zu den identifizierten prognostischen Faktoren heterogen. Dies hängt auch mit der Indikation zusammen.

Das Matching der Studienpersonen aus den Studien ZUMA-3 und SCHOLAR-3 besteht aus einem mehrstufigen Verfahren, getrennt für SCA-1 und den SCA-2.

Laut SAP für die FAS-Analyse vom 08.10.2021 sollte ein zweistufiges Matching erfolgen. Im ersten Schritt sollte ein exaktes Match für die Prognosefaktoren „Anzahl der vorherigen Therapielinien“ und „Vorherige alloSZT“ gefunden werden. Im darauffolgenden Schritt sollte für die in Tabelle 7 genannten Confounder ein Propensity Score Matching angewendet werden. Als definierter

maximaler Abstand (Caliper) wurde ein Wert von 0,25 der gepoolten Standardabweichung des Logit des Propensity Scores der beiden Gruppen verwendet.

Es ist unklar, welches Matching-Verfahren für die jeweilige Teilpopulation durchgeführt worden ist. Die Auswertungen lassen vermuten, dass für SCA-1 ein Full-Matching, während für SCA-2 ein Nearest-Neighbor-Matching durchgeführt worden ist.

Einschätzung der Matching-Methode

Die Berücksichtigung der Vortherapie beim Matching erscheint nachvollziehbar. Es ist jedoch unklar, warum basierend auf der Vortherapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab unterschiedliche Datenpools generiert wurden. Die Einschlusskriterien der Studie ZUMA-3 unterscheiden nicht nach der Vortherapie. Aus den eingereichten Unterlagen geht nicht hervor, warum die Vortherapie als Stratifizierungsfaktor und nicht als Kovariate verwendet wurde.

Beim Matching von Personen der Studie ZUMA-3 mit dem SCA-1 konnte für 20 von 25 Studienpersonen der Studie ZUMA-3 ein Match gefunden werden. 5 Studienpersonen lagen außerhalb der Supportregion und wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Eine Beschreibung der Studienpersonen, für die kein Matching möglich war, wurde nicht vorgelegt. Es fällt auf, dass sich die Verteilungen der Propensity Scores vor dem Matching zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen im SCA-1 sehr deutlich unterscheiden. Dies zeigt eine fehlende Überlappung zwischen den Populationen. Es deutet darauf hin, dass sich die Wahrscheinlichkeit eine der Interventionen zu erhalten aufgrund der Charakteristika der Patientinnen und Patienten unterscheidet und die Interventionen in unterschiedlichen Populationen angewendet werden. Eine Beschreibung der ausgeschlossenen Patientengruppen aus der Studie ZUMA-3 und der historischen Studienpopulation aus dem Propensity Score Matching wäre sinnvoll gewesen, um die Auswirkungen des Ausschlusses beurteilen zu können.

Für die Modelldiagnostik wurde als standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) ein Schwellenwert von 0,25 präspezifiziert. Die SMD kann für kontinuierliche und für dichotome Variablen verwendet werden. Allerdings ist unklar, ob der Schwellenwert von 0,25 für beide Skalenniveaus adäquat ist. Es wurden Unterschiede in der SMD identifiziert. Diese zeigten sich vor allem in kategorialen Variablen und lagen über einer SMD von 0,1, aber unterhalb des Schwellenwerts von 0,25. Die Unterschiede von 0,1 SMD zwischen der Studienpopulation und dem SCA-1 wurden im ECOG-PS, Anteil der Knochenmarkblasten, Geschlecht, vorherige alloSZT und Refraktäritätsstatus identifiziert. Exaktes Matching wurde beim Philadelphia-Chromosom-Status erreicht. Für die präspezifizierten Variablen „Vorherige alloSZT“ und „Therapielinie“ konnte kein exaktes Matching durchgeführt werden. Diese Erkenntnisse zur Balanciertheit aus dem Matching verdeutlichen die Heterogenität der Studienpopulation und die der historischen Studienpopulation.

Beim Matching zwischen Studienpopulation und SCA-2 lag keine SMD über dem Schwellenwert von 0,25. Nur beim Geschlecht traten Unterschiede von $> 0,1$ SMD auf. Somit konnte im SCA-2 eine gute Balanciertheit erreicht werden.

Die Verwendung eines adäquaten Schwellenwerts hängt unter anderem vom Skalenniveau ab. Im vorliegenden Anwendungsfall liegen vor allem binäre Variablen vor. Eine sehr relevante prognostische Variable kann zu einer hohen Verzerrung führen, auch wenn die SMD unter 0,25 liegt [1,2]. Außerdem muss bei der Betrachtung der SMD zur Balanciertheit berücksichtigt werden, dass eine Vorauswahl zur Studienpoolbildung nach jeweiliger Vorbehandlung durchgeführt wurde und unklar ist, ob dies einen Einfluss auf die Aussagekraft der SMD hat.

Der pU gibt einen Wert von 15 % als Grenzwert für fehlende Daten an. Fehlende Daten werden dann einer jeweiligen Kategorie beim Matching zugeordnet, ohne dass identifiziert werden konnte wie hoch der Anteil der fehlenden Daten ist. Da die Einschlusskriterien aus historischen

klinischen Studien (z. B. ECOG-PS 0–2) in den einzelnen Kovariaten abweichen könnten, können fehlende Daten bei dieser geringen Fallzahl zu einer Verzerrung führen.

2.6.1 Zusammenfassende Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs

Die Berücksichtigung aller relevanten Confounder als Adjustierungsvariablen ist bei der Durchführung eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator notwendig, um die notwendige Strukturgleichheit zu erreichen. Im vorliegenden indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-3 und SCHOLAR-3 wurden 9 Kovariaten definiert. Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, wie diese Kovariaten identifiziert wurden. Es wird daher nicht davon ausgegangen, dass einer systematischen Herangehensweise zur Identifikation der Confounder gefolgt wurde. Dementsprechend ist unklar, ob alle relevanten Confounder abgebildet sind.

Auf Basis der vorgelegten Studienunterlagen und Daten kann eine Positivität der SCHOLAR-3-Populationen und der jeweiligen ZUMA-3-Population nicht nachgewiesen werden. Es liegt insgesamt eine selektierte Patientenpopulation vor, da nur Daten berücksichtigt worden sind, die dem pU aktiv von Sponsoren zur Verfügung gestellt worden sind. Es ist unklar, wieso die in Studienprotokollen definierten zu berichtenden Baseline-Charakteristiken von denen in den Auswertungen abweichen.

Bei Betrachtung der Propensity Scores der Ausgangspopulationen muss berücksichtigt werden, dass es sich bei den Datenpools um eine vorselektierte Population nach Vorbehandlung handelt. Dennoch ist die Überlappung vor allem zwischen ZUMA-3-Subpopulation und SCA-1 gering und es konnten nicht alle Personen der Studie ZUMA-3 gematcht werden.

Eine weitere Limitation stellt die geringe Studiengröße des indirekten Vergleichs dar (SCA-3 jeweils $n = 52$).

Die Berichtsqualität der durchgeführten Analysen ist zudem unzureichend, da bspw. unklar ist, welches Matching-Verfahren für die relevante Teilpopulation durchgeführt worden ist, wie hoch der Anteil fehlender Werte war und ob durch die verwendeten Schwellenwerte Strukturgleichheit hergestellt werden kann. Es liegen keine Sensitivitätsanalysen zur Modellwahl oder ein naiver unadjustierter Vergleich vor.

Es ist insgesamt unklar, ob eine Balanciertheit der Kovariablen erreicht worden ist, wenn 5 von 9 Kovariaten im SCA-1 eine SMD von $> 0,1$ aufweisen.

Der beobachtete Effekt für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ (SCA-3: HR: 0,48 (95%-KI: [0,28; 0,85])) ist darüber hinaus nicht groß genug, als dass dieser in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden könnte. Außerdem kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden, da die Ergebnisse aus den historischen klinischen Studien bereits publiziert worden sind.

Obwohl klinische Daten gesammelt worden sind, fehlen vergleichende Daten zur Sicherheit. In der Gesamtschau führen die fehlende systematische Herleitung der Confounder und die Unklarheiten hinsichtlich deren Relevanz, die unklare Positivität und unklare Strukturgleichheit dazu, dass der indirekte Vergleich nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wird.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In die Studie ZUMA-3 wurden Personen ab 18 Jahren eingeschlossen. Im Folgenden werden die Auswertungen zur zulassungsrelevanten Teilpopulation ab 26 Jahre dargestellt. Außerdem haben diese die Brexu-Cel-Infusion in der zulassungskonformen Dosis erhalten.

Allgemeine Angaben zu Studie ZUMA-3 können Tabelle 8 entnommen werden. In folgenden Tabellen wird nur noch die kombinierte Population aus Phase-I- und Phase-II-Studienpersonen dargestellt.

Tabelle 8: Allgemeine Angaben der Studie ZUMA-3; FAS (Datenschnitt: 23.07.2021)

Studie ZUMA-3 Allgemeine Angaben	Phase-I	Phase-II	Phase-I und Phase-II
ITT-Population (FAS) ¹⁾²⁾ , n (%)	-	-	81 (100)
FAS Phase-I, n (%)	23 (100)	-	23 (28,3)
FAS Phase-II, n (%)	-	58 (100)	58 (71,7)
FAS ohne Infusion, n (%)	3 (13)	15 (26)	18 (22,2)
SAS (mit Infusion), n (%)	20 (87)	43 (74)	63 (77,7)
Studienpersonen mit Leukapherese, n (%)	23 (100)	58 (100)	81 (100)
Studienpersonen mit CSF-Prophylaxe, n (%)	22 (96)	54 (94)	76 (94)
Studienpersonen mit Brückentherapie, n (%)	22 (96)	53 (93)	75 (93)
Studienpersonen mit LDC, n (%)	21 (91)	44 (80)	65 (80)
Patienten weder mit LDC noch mit Brexu-Cel-Infusion, n (%)	2 (9)	14 (24)	16 (20)
Patienten mit LDC aber ohne Brexu-Cel-Infusion, n (%)	1 (4)	1 (2)	2 (2)
<i>Primärer Grund für Therapieabbruch zwischen Zeit von Leukapherese bis LDC, n (%)</i>			
Unerwünschtes Ereignis	1 (1)	7 (12)	8 (10)
Produkt nicht verfügbar	0 (0)	1 (2)	1 (1)
Einwilligung zurückgezogen	0 (0)	1 (2)	1 (1)
Andere	1 (4)	5 (9)	6 (7)
Mediane Zeit von Leukapherese bis zur Brexu-Cel-Infusion ³⁾ (min; max)	k. A. ⁴⁾	k. A. ⁴⁾	k. A. ⁴⁾
Mediane Beobachtungsdauer ab Screening (in Monaten) (min; max)	17,5 (1,8; 56,4)	16,1 (3,9; 25,1)	16,8 (4,1; 25,6)
Mediane Beobachtungsdauer ab Infusion (in Monaten) (min; max) ⁵⁾	19,3 (1,7; 54,8)	21,2 (0,3; 32,6)	21,2 (0,3; 54,8)

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Wenn nicht anders beschrieben, ist im Folgenden mit der ITT-Population die gepoolte Phase-I/II-Population in der zulassungsrelevanten Teilpopulation gemeint.

³⁾ Laut Fachinformation: 29 Tage (min; max: 20; 60). Dieser Zeitraum bezieht sich nicht explizit auf die zulassungsrelevante Teilpopulation, sondern auf die Gesamtpopulation.

⁴⁾ Für die zulassungsrelevante Teilpopulation konnten keine Daten für den Zeitraum von Leukapherese bis zur Infusion identifiziert werden.

⁵⁾ Die mediane Beobachtungsdauer ab Infusion bezieht sich auf das SAS.

Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; CSF: Kolonie-stimulierender Faktor; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; SAS: Safety Analysis Set.

In Tabelle 9 ist die Charakterisierung der Studienpopulation dargestellt.

*Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ZUMA-3; FAS
(Datenschnitt: 23.07.2021)*

Studie ZUMA-3 Charakterisierung der Studienpopulation	FAS N = 81
<i>Alter (in Jahren)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	49,8 (14,1) 49 (26; 84)
<i>Altersgruppe (in Jahren), n (%)</i> 26–39 Jahre 40–59 Jahre ≥ 60 Jahre	24 (30) 33 (41) 24 (30)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	39 (48) 42 (52)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch asiatisch andere fehlend	62 (77) 5 (6) 11 (13,5) 3 (4)
<i>Region, n (%)</i> Europa Nordamerika	15 (19) 66 (81)
<i>ECOG-PS, n (%)</i> 0 1	22 (27) 59 (73)
<i>Philadelphia-Chromosom t(9;22) Mutation, n (%)</i> ja nein	20 (25) 61 (75)
<i>Vorangegangene Therapie mit Blinatumomab, n (%)</i> ja nein	39 (48) 42 (52)
<i>Blinatumomab als letzte vorangegangene Therapie, n (%)</i> ja nein	16 (20) 65 (80)
<i>Vorangegangene Therapie mit Inotuzumab, n (%)</i> ja nein	19 (23) 62 (77)
<i>Vorangegangene Therapie mit alloSZT, n (%)</i> ja nein	29 (36) 52 (64)
<i>Vorangegangene Therapie mit autoSZT, n (%)</i> ja nein	3 (4) 78 (96)
<i>Vorangegangene Radiotherapie, n (%)</i> ja nein	19 (23) 62 (77)

Studie ZUMA-3 Charakterisierung der Studienpopulation	FAS N = 81
<i>Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%)</i>	
Median	2
1	12 (15)
2	30 (37)
3	21 (26)
4	9 (11)
5	5 (6)
6	1 (1)
7	2 (2)
8	1 (1)
<i>Primär refraktär, n (%)</i>	
ja	21 (26)
nein	60 (74)
<i>Rezidiert oder refraktär nach mindestens 2 Therapielinien, n (%)</i>	
ja	61 (75)
nein	20 (25)
<i>Rezidiert oder refraktär nach alloSZT, n (%)</i>	
ja	30 (37)
nein	51 (63)
<i>Erstes Rezidiv innerhalb von 12 Monaten, n (%)</i>	
ja	26 (32)
nein	55 (68)
<i>Anteil der Blasten im Knochenmark bei Screening</i>	
Median (min; max)	64 (5; 100)
≤ 5, n (%)	2 (2)
> 5–25, n (%)	17 (21)
> 25–50, n (%)	13 (16)
> 50–75, n (%)	16 (20)
> 75–100, n (%)	32 (40)
fehlend, n (%)	1 (1)
<i>Anteil der Blasten im Knochenmark zu Baseline</i>	
Median (min; max)	65 (0; 98)
≤ 5, n (%)	7 (9)
> 5–25, n (%)	8 (10)
> 25–50, n (%)	7 (9)
> 50–75, n (%)	10 (12)
> 75–100, n (%)	22 (27)
fehlend, n (%)	27 (33)
<i>Extramedulläre Erkrankung zu Baseline, n (%)</i>	
ja	9 (11)
nein	72 (89)
<i>ZNS-EMD beim Screening, n (%)</i>	
CNS-1	68 (84)
CNS-2	8 (10)
fehlend	5 (6)

Studie ZUMA-3 Charakterisierung der Studienpopulation	FAS N = 81
<i>MLL-Translokation t(4;11) t(8;14), n (%)</i>	
ja	3 (4)
nein	77 (95)
fehlend	1 (1)
<i>Niedrige Hypodiploidie (30–39 Chromosomen), n (%)</i>	
ja	0
nein	80 (99)
fehlend	1 (1)
<i>Nahezu Triploidie (60–78 Chromosomen), n (%)</i>	
ja	2 (2)
nein	78 (96)
fehlend	1 (1)

Abkürzungen: alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; CNS: Central Nervous System; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Score; EMD: Extramedulläre Erkrankung; FAS: Full Analysis Set; MLL: Mixed Lineage Leukemia; SD: Standardabweichung; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Folgetherapien

In Tabelle 10 sind die erhaltenen Folgetherapien (mehr als 5 %) in der Studie ZUMA-3 gelistet. Außerdem wurde dargestellt, wie viele Studienpersonen nach einer Infusion mit Brexu-Cel eine alloSZT erhalten haben.

Tabelle 10: Folgetherapien in der Studie ZUMA-3; SAS (Datenschnitt: 23.07.2021)

Studie ZUMA-3 Folgetherapien	SAS N = 63 n (%)
Erhalt einer Folgetherapie	28 (44)
<i>Art der Folgetherapie</i>	
Cyclophosphamid	7 (11)
Inotuzumab Ozogamicin	7 (11)
Dexamethason	6 (10)
Ponatinib	6 (10)
Inotuzumab	5 (8)
Blinatumomab	4 (6)
Erhalt einer alloSZT	11(17,4)

Abkürzungen: alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; SAS: Safety Analysis Set.

3.2 Mortalität

Für das FAS wurde das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses berechnet. Bis zum 23.07.2021 verstarben 50,6 % der Studienpersonen. Es liegen unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen Phase-I- und Phase-II-Population vor.

Tabelle 11: Gesamtüberleben in der Studie ZUMA-3; FAS (Datenschnitt: 23.07.2021)

Studie ZUMA-3 Gesamtüberleben	FAS N = 81
Tod jeglicher Ursache, n (%)	41 (50,6)
Zensierungen, n (%)	40 (49,4)
Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben	35 (43,2)
Widerruf der Einwilligung	4 (4,9)
Lost to Follow-up	1 (1,2)
<i>Beobachtungszeit (in Monaten)</i> Median [95%-KI] ¹⁾	25,1 [24,7; 30,2]
<i>Beobachtungszeit Phase-I-Population (in Monaten)</i> Median [95%-KI] ¹⁾	N = 23 48,4 [36,5; 49,9]
<i>Beobachtungszeit Phase-II-Population (in Monaten)</i> Median [95%-KI] ¹⁾	N = 58 24,7 [23,9; 25,1]
<i>Gesamtüberleben zu Monat 6 (in Prozent)</i> KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	70,9 [59,2; 79,8]
<i>Gesamtüberleben zu Monat 12 (in Prozent)</i> KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	64,0 [52,0; 73,7]
<i>Gesamtüberleben zu Monat 18 (in Prozent)</i> KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	52,7 [40,7; 63,4]
<i>Gesamtüberleben zu Monat 24 (in Prozent)</i> KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	48,2 [36,3; 59,1]
KM-Median (in Monaten) ³⁾ [95%-KI]	23,1 [13,5; n. e.]

¹⁾ Schätzung nach reverser KM-Schätzung.

²⁾ Das Gesamtüberleben stellt die Wahrscheinlichkeit einer Person dar, bis zu dem spezifizierten Zeitpunkt zu überleben. Die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Methodik ermittelt, wobei unklar ist, welche Formel für die Berechnung angewendet worden ist.

³⁾ Mediane Dauer des Gesamtüberlebens. Bei Personen, die bis zum jeweiligen Datenschnitt nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n. e.: nicht erreicht.

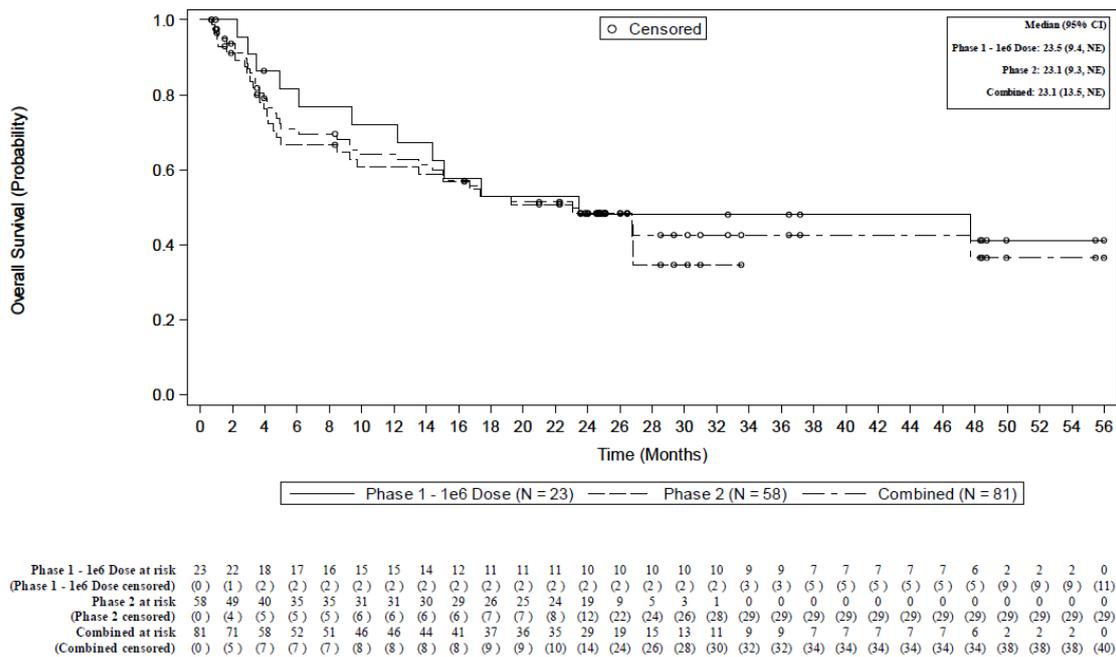


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“; FAS (Datenschnitt: 23.07.2021)

3.3 Morbidität

Es wurden alle erhobenen Endpunkte der Kategorie „Morbidität“ als nicht (unmittelbar) patientenrelevant eingestuft. Der primäre Endpunkt „Vollständige Gesamtremission“ und die sekundären Endpunkte „Dauer des Ansprechens“ und „MRD-Negativität“ sind ergänzend im Anhang dargestellt.

EQ-5D-VAS

Die Rücklaufquote der EQ-5D-VAS liegt bereits zu Tag 28 unter 70 %. Deshalb werden die Ergebnisse nicht dargestellt.

3.4 Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Lebensqualität in der Studie ZUMA-3 vor.

3.5 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit beziehen sich primär auf das SAS, das alle Studienpersonen umfasst, die eine Infusion mit der zulassungskonformen Dosierung (Phase-I und Phase-II) erhalten haben. Die Population „FAS ohne Infusion“ beinhaltet alle Studienpersonen, die in die Studie eingeschlossen worden sind, aber keine Infusion erhalten haben. Es liegen keine Auswertungen vor, die nach Studienphase unterteilt. Da sich die Erhebung ab Monat 3 nach der Infusion von der im Zeitraum von Infusion bis Monat 3 unterscheidet, kann eine Untererfassung von UE nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 12: Zusammenfassung der UE in der Studie ZUMA-3

Studie ZUMA-3 Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem ...	FAS gesamt¹⁾ N = 81 n (%)	SAS²⁾ N = 63 n (%)	FAS ohne Infusion³⁾ N = 18 n (%)
UE	78 (96)	63 (100)	15 (83)
UE CTCAE-Grad \geq 3	77 (95)	61 (97)	14 (78)
SUE	64 (79)	49 (78)	12 (67)
Keine Behandlung aufgrund UE ⁴⁾	-	-	9 (50)

¹⁾ Alle eingeschlossenen Studienpersonen, unabhängig von der jeweiligen Studienphase.

²⁾ Alle eingeschlossenen Studienpersonen, die eine Infusion erhalten haben, unabhängig von der jeweiligen Studienphase.

³⁾ Alle Studienpersonen, die in die Studie eingeschlossen waren, aber keine Infusion erhalten haben.

⁴⁾ Die Studienpersonen erhielten zwischen dem Studieneinschluss bis zur Infusion eine Brückentherapie sowie eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

Unerwünschte Ereignisse

In der nachfolgenden Tabelle werden UE jeglichen Schweregrads ab einer Inzidenz $\geq 10\%$ und UE mit einem Schweregrad ≥ 3 und einer Inzidenz $\geq 5\%$ dargestellt. Die Darstellungen beziehen sich auf die kombinierte Phase-I- und Phase-II-Population.

Tabelle 13: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und UE mit einem Schweregrad ≥ 3 und einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in der Studie ZUMA-3; SAS (Datenschnitt: 23.07.2021)

Studie ZUMA-3 UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	SAS N = 63	
	UE gesamt n (%)	UE \geq Grad 3 n (%)
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems	47 (75)	45 (71)
Anämie ¹⁾	35 (56)	32 (51)
Neutropenie ¹⁾	11 (17)	11 (17)
Thrombozytopenie ¹⁾	9 (14)	7 (11)
Herzerkrankungen	41 (65)	4 (6)
Sinus-Tachykardie	22 (35)	-
Tachykardie	15 (24)	-
Augenerkrankung	14 (22)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	50 (79)	7 (11)
Nausea	27 (43)	-
Diarrhö	19 (30)	-
Obstipation	17 (27)	-
Abdominalschmerz	13 (21)	-
Erbrechen	12 (19)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	63 (100)	26 (41)
Pyrexie	62 (98)	24 (38)
Schüttelfrost	24 (38)	-
Fatigue	20 (32)	-
Peripheres Ödem	13 (21)	-
Schmerzen	9 (14)	-
Erkrankungen des Immunsystems	12 (19)	-
Infektionen und Infestationen¹⁾	28 (44)	17 (27)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrenstechnische Komplikationen	11 (17)	-
Untersuchungen	42 (67)	36 (57)
Thrombozytenzahl vermindert	21 (33)	20 (32)
Neutrophilenzahl vermindert	19 (30)	19 (30)
Alanin-Aminotransferase erhöht	15 (24)	7 (11)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	14 (22)	7 (11)
Leukozyten verringert	13 (21)	12 (19)

Studie ZUMA-3 UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	SAS N = 63	
	UE gesamt n (%)	UE ≥ Grad 3 n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	46 (73)	26 (41)
Hypophosphatämie	22 (35)	18 (29)
Hypokaliämie	21 (33)	5 (8)
Hypomagnesiämie	18 (29)	-
Verminderter Appetit	16 (25)	-
Hyperglykämie	13 (21)	5 (8)
Hypokalzämie	13 (21)	4 (6)
Hyponatriämie	9 (14)	-
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes	25 (40)	4 (6)
Muskelschwäche	9 (14)	-
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (14)	5 (8)
Erkrankungen des Nervensystems¹⁾	49 (78)	18 (29)
Kopfschmerz	24 (38)	-
Tremor	19 (30)	-
Enzephalopathie	18 (29)	8 (13)
Aphasie	16 (25)	8 (13)
Schwindel	7 (11)	
Psychiatrische Erkrankungen	38 (60)	5 (8)
Verwirrter Zustand	17 (27)	-
Angstzustände	9 (14)	-
Schlaflosigkeit	9 (14)	-
Agitiertheit	7 (11)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (22)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	42 (67)	19 (30)
Hypoxie	21 (33)	15 (24)
Husten	8 (13)	-
Atemnot	8 (13)	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	22 (35)	-
Gefäßerkrankungen	47 (75)	25 (40)
Hypotonie	42 (67)	22 (35)
Hypertonie	9 (14)	4 (6)

¹⁾ Bei diesen UE handelt es sich um UESI.

Abkürzungen: -: UE bei weniger als 5 % der Studienpersonen aufgetreten; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 14: SUE (Grad 3 oder höher) in der Studie ZUMA-3, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind; SAS (Datenschnitt: 23.07.2021)

Studie ZUMA-3 SUE (Grad 3 oder höher) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	SAS N = 63 n (%)
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems¹⁾	5 (8)
Herzerkrankungen	7 (11)
Tachykardie	4 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (25)
Pyrexie	16 (26)
Infektionen und Infestationen¹⁾	17 (27)
Blutvergiftung	6 (10)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (10)
Akute Lymphatische Leukämie	5 (8)
Erkrankungen des Nervensystems¹⁾	20 (32)
Enzephalopathie	9 (14)
Aphasie	5 (8)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (8)
Verwirrter Zustand	4 (6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	11 (17)
Hypoxie	8 (13)
Gefäßerkrankungen	23 (37)
Hypotonie	23 (37)

¹⁾ Diese UE wurden auch als UESI erhoben.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In Tabelle 15 sind die UE von besonderem Interesse zusammengefasst. Diese wurden von der EMA in „wichtig“ und „potentiell wichtig“ unterteilt. Außerdem legt der pU Erhebungen zu „Zytopenie“, „Herzrhythmusstörung“ und „Herzinsuffizienz“ vor. Diese UESI sollten auch nach Monat 3 weiter erhoben werden.

Tabelle 15: UE von besonderem Interesse in der Studie ZUMA-3; SAS (Datenschnitt: 23.07.2021)

Studie ZUMA-3 UE von besonderem Interesse <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	SAS N = 63	
	UESI gesamt n (%)	UESI ≥ Grad 3 n (%)
Wichtige identifizierte Risiken		
Zytokin-Freisetzungssyndrom ¹⁾	57 (90)	16 (25)
Neurologische Ereignisse ²⁾	43 (68)	18 (29)
Zytopenie	29 (46)	26 (41)
Infektionen	25 (40)	17 (27)
Hypogammaglobulinämie	6 (10)	0 (0)
Potentielle Risiken		
Sekundäre Malignitäten	0	0
Immunogenität	1 (2)	0
Replication-Competent Retrovirus	0	0
Tumorlyse-Syndrom	0	0
Graft-versus-Host-Disease	4 (6)	1 (2)
Zytopenien		
Thrombozytopenie	29 (46)	26 (41)
Neutropenie	35 (56)	35 (56)
Anämie	35 (56)	32 (51)
Andere UE von besonderem Interesse		
Herzrhythmusstörung	39 (62)	4 (6)
Herzinsuffizienz	5 (8)	2 (3)

¹⁾ Inzidenz und Einteilung in den Schweregrad als Syndrom mittels CRS Grading Scale nach Lee et al. (2014) [14].

²⁾ Klassifizierung mittels modifizierter Kriterien nach Topp (2015) [17].

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Brexu-Cel

Brexucabtagen-Autoleucl (Brexu-Cel) ist laut Fachinformation zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Brexu-Cel ist ebenfalls zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der r/r B-Zell-Vorläufer-ALL. Die Dosierung unterscheidet sich zwischen den beiden Anwendungsgebieten. Gemäß Fachinformation beträgt die Zieldosierung in diesem Anwendungsgebiet 1×10^6 Anti-CD19-CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht. Als Vorbehandlung ist eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bestehend aus Cyclophosphamid und Fludarabin vor Brexu-Cel-Infusion vorgesehen.

Die Studie ZUMA-3 schloss Personen ab einem Alter von 18 Jahren ein. Für die frühe Nutzenbewertung legt der pU Auswertungen in der zulassungsrelevanten Teilpopulation für Personen ab 26 Jahren vor.

Die Nutzenbewertung zu Brexu-Cel basiert auf der prospektiven, offenen, multizentrischen, ein-armigen Phase-I/II-Studie ZUMA-3, welche die Dosis, Sicherheit und Wirksamkeit von Brexu-Cel bei r/r B-Zell-Vorläufer-ALL untersuchen soll. Die Studienpersonen waren im Median 49 Jahre alt. Es waren nahezu gleich viele Personen in den Kohorten > 26–39 Jahre, > 39–65 Jahre und > 65 Jahre. Es fällt auf, dass die Studienpersonen im SAS etwas jünger waren als die im FAS. Die Studienpersonen absolvierten im Median 2 vorherige Therapielinien, wobei 85 % der Studienpersonen mehr als eine vorherige Therapie erhielten. Während der Wartezeit zur Infusion von Brexu-Cel erhielten 60 von 63 Studienpersonen mit Infusion eine Brückentherapie. Es handelt sich z. T. um sehr stark vorbehandelte Patientinnen und Patienten. 32 % der Studienpersonen hatten ihr erstes Rezidiv innerhalb von 12 Monaten und 36 % hatten bereits vor Studieneinschluss eine alloSZT erhalten.

Die Einschlusskriterien schließen Personen mit einem ECOG-PS > 1 aus. Es ist unklar, ob sich die gewonnenen Erkenntnisse der Studie ZUMA-3 auch auf diese Patientenpopulation übertragen lassen. Ebenfalls ist unklar, ob die strengen Ausschlusskriterien (z. B. bezüglich Autoimmunerkrankung oder Vorerkrankung des Herzens innerhalb des vorangegangenen Jahres) zu einer streng selektierten Kohorte führen.

Während des Zulassungsprozesses mussten vom pU Daten nachgereicht werden, da die Beobachtungszeit der primären Analyse als zu gering eingeschätzt worden ist. Daraufhin reichte der pU Daten für den Datenschnitt vom 03.08.2021 ein.

4.2 Design und Methodik der Studie

Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung ist die pivotale, laufende, unkontrollierte, offene und multizentrische Phase-I/II-Studie ZUMA-3. Bevor in Phase-II (n = 58) der Studie die Sicherheit und Effektivität von Brexu-Cel untersucht werden konnten, musste während Phase-I (n = 23 in der Zulassungsdosierung) mit einer Dosisescalation die dosislimitierende Toxizität und empfohlene Dosierung bestimmt werden. Dazu wurden gezielt Studienpersonen mit einer hohen Krankheitslast in die Studie aufgenommen. Auch nachdem die Dosierung festgelegt worden ist, sind noch weitere Studienpersonen in Phase-I eingeschlossen worden, um den Einfluss von hoher und niedriger Krankheitslast und die Auswirkungen auf die Sicherheit zu bewerten.

Für die Nutzenbewertung relevant ist eine kombinierte Phase-I/II-Analyse-Population in der zulassungsrelevanten Teilpopulation und der zulassungskonformen Dosierung. Dafür legt der pU Auswertungen in dieser Population (älter als 26 Jahre) vor.

Die Leukapherese erfolgte nach Studieneinschluss. Ungefähr 4 Tage vor der Infusion wurde mit der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion begonnen. Nach der Infusion blieben die Studienpersonen für mindestens 7 Tage im Krankenhaus. Die Nachbeobachtung folgte in regelmäßigen Abständen bis Monat 3. Nach Monat 3 bis Monat 24 befanden sich die Studienpersonen im Langzeit-Follow-up. Nach Monat 24 konnten die Studienpersonen in ein Follow-up zum Gesamtüberleben mit bis zu 15 Jahren Laufzeit übergehen. Vor Amendment 6 sah das Studienprotokoll noch die Möglichkeit einer Wiederbehandlung vor. Dies wurde aufgrund von ausbleibender Effektivität aus dem Protokoll gestrichen. Insgesamt 2 Personen wurden mehr als einmal behandelt.

Es konnten in den Studienunterlagen keine Zeiträume von Studieneinschluss bis zur Verfügbarkeit von Brexu-Cel für die Infusion identifiziert werden. Die mediane Beobachtungsdauer für Personen aus Phase-I ist deutlich länger mit im Median 48,4 Monaten als für Phase-II mit im Median 24,7 Monaten.

Der pU verwendet das FAS als ITT-Population, da dies alle eingeschlossenen Studienpersonen enthält, unabhängig davon, ob sie die Infusion erhalten haben oder nicht. Dies ist sachgerecht. Für die Sicherheitsanalyse werden die Ergebnisse einmal für Studienpersonen mit Infusion (SAS) dargestellt und für Studienpersonen ohne Infusion.

Es liegen Ergebnisse zu den Datenschnitten von September 2020 und Juli 2021 vor. Für diese Nutzenbewertung wird der aktuellste Datenschnitt von Juli 2021 herangezogen. Das geschätzte Ende der Studie ZUMA-3 ist im Jahr 2034.

Das Verzerrungspotential der Studie ZUMA-3 wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

4.3 Mortalität

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind lediglich deskriptiv, da es sich bei der Studie ZUMA-3 um eine einarmige Studie ohne Kontrolle bzw. ohne Kontrollgruppe handelt.

Von 81 Studienpersonen im FAS waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 41 (50,6 %) verstorben und 35 noch aktiv in der Studie unter Nachbeobachtung. Das mediane Gesamtüberleben beträgt 23,1 Monate (95%-KI: [13,5; n. e.]); die mediane Beobachtungszeit betrug 25,1 Monate.

Eine Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Brexu-Cel auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.4 Morbidität

In den Studienunterlagen konnte mit den Auswertungen zum EQ-5D-VAS ein Endpunkt als patientenrelevant identifiziert werden. Es erfolgte jedoch aufgrund zu geringer Rücklaufquoten keine Ergebnisdarstellung. Die Auswertungen zu „Ansprechen“, „Dauer des Ansprechens“ und „MRD-Negativität“ werden als nicht per se patientenrelevant erachtet und damit nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Sie wurden jedoch ergänzend dargestellt.

Der Effekt von Brexu-Cel auf die Morbidität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.5 Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie ZUMA-3 nicht erhoben. Aussagen zur Lebensqualität können nicht getroffen werden.

4.6 Sicherheit

Die Erhebung der UE unterscheidet sich in der Studie ZUMA-3 danach, ob eine Person eine Infusion erhalten hat oder nicht und je nach Studienphase nach der Infusion. Studienpersonen mit einer Infusion wurden länger und engmaschiger nachverfolgt als jene ohne Infusion.

Ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis Monat 3 nach Infusion sollte jedes UE erfasst werden. Die Länge des Zeitraums von Einverständniserklärung bis Infusion konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Nach Monat 3 sollten nur noch spezifische UE (neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Graft-versus-Host-Disease, Autoimmunerkrankungen und neue/sekundäre Malignitäten) erfasst werden. Diese Erhebung endet mit Monat 24. Studienpersonen, die keine Brexu-Cel-Infusion erhalten haben, werden bis zu 30 Tage nach der letzten Studienprozedur (z. B. Brückenchemotherapie) oder bis zur Initiierung einer neuen Antikrebstherapie nachbeobachtet. Studienpersonen, die eine alloSZT erhalten haben, wurden nur für Brexu-Cel-bedingte SUE nachverfolgt. Das Fortschreiten der Erkrankung sollte nicht als UE berichtet werden. Anzeichen und Symptome eines Krankheitsprogresses könnten möglicherweise trotzdem als UE oder SUE berichtet worden sein, da vom pU keine Angaben zur Definition solcher Ereignisse, z. B. anhand von Preferred Terms, gemacht wurden. Der pU legt keine Auswertungen mit UE exklusive der Grunderkrankungen vor.

Im SAS, also alle Studienpersonen mit einer Brexu-Cel Infusion, hatten alle Personen ein UE und 97 % ein UE mit einem Schweregrad ≥ 3 . Am häufigsten trat die Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (100 %) auf. Außerdem traten sehr häufig die Systemorganklassen „Erkrankungen des Nervensystems“ (78 %) und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (75 %) auf. Bei den SUE ist der am häufigsten aufgetretene Preferred Term „Hypotonie“ (37 %) und in 18 von 23 Fällen in einem Schweregrad ≥ 3 . Außerdem traten häufig „Pyrexie“ (25 %) und „Enzephalopathie“ (14 %) auf.

Bei allen Studienpersonen im SAS trat mindestens ein UESI auf. Das „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ trat bei 90 % der Studienpersonen auf und zu 25 % mit einem Schweregrad ≥ 3 . Zudem traten häufig „Neurologische Ereignisse“ (68 %) auf, zu 29 % mit einem Schweregrad ≥ 3 . Das vom pU definierte UESI „Herzrhythmusstörung“ trat bei 62 % der Studienpersonen auf. Zu den „UE mit potentielltem Risiko“ gehörten „Sekundäre Malignitäten“, „Replication-Competent Retrovirus“, „Tumorlyse-Syndrom“ und „Graft-versus-Host-Disease“. Diese UE traten gar nicht oder mit einer wesentlich niedrigeren Inzidenz auf als „UE mit identifiziertem Risiko“.

Es finden sich unterschiedliche Ausführungen zu der Erhebung von neurologischen Ereignissen. Diese seien nach einer modifizierten Version der definierten neurologischen Ereignisse von Topp et al. (2015) erfasst worden. Neurologische Ereignisse wurden durch eine Suchstrategie identifiziert, mit dem Hintergrundwissen, welche bekannten neurologischen Toxizitäten mit einer Anti-CD19-Immuntherapie im Zusammenhang stehen könnten. Diese wurden für die Studie ZUMA-3 noch modifiziert. Außerdem wurden neurologische Ereignisse durch die MedDRA-Systemorganklassen „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ identifiziert. Gemäß der Definition nach MedDRA-Systemorganklassen sind mehr neurologische Ereignisse aufgetreten (89 %) als nach der Definition durch Topp (68 %).

Im FAS ohne Infusion traten ebenfalls UE auf. 9 von 18 Studienpersonen konnten in Folge eines UE die Infusion mit Brexu-Cel nicht wahrnehmen. Insgesamt 6 Studienpersonen verstarben an einem UE und 5 weitere hatten ein ALL-Ereignis von Grad 5 und verstarben daran.

Die EMA fordert weitere Sicherheitsdaten an, wenn neue Daten zu der Studie ZUMA-3 vorliegen. Insbesondere zu den Subgruppen der 18- bis 23- und über 60-Jährigen, zu MRD⁺ und Ph⁻ sowie zu Personen, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) geeignet sind oder nach einer autoSZT rezidiviert waren.

Weiterhin ist bei der Interpretation darauf zu achten, dass eine Verschlechterung der Anzeichen und Symptome der in der Studie untersuchten Malignität ebenso als UE erfasst wurden.

Die Sicherheit von Brexu-Cel bei Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Vorläufer-ALL kann aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und der fokussierten Erhebung von UE auf die Zeit der ersten 3 Monate nach Brexu-Cel-Infusion nicht abschließend beurteilt werden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Brexucabtagen-Autoleucler (Brexu-Cel) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Die Nutzenbewertung von Brexu-Cel basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ZUMA-3, einer offenen, multizentrischen und einarmigen Phase-I/II-Studie.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

*Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ZUMA-3
(Datenschnitt: 23.07.2021)*

Studie ZUMA-3 Darstellung der Ergebnisse	Brexucabtagen-Autoleucler N = 81	
Mortalität	N ¹⁾	Ergebnis
<i>Ereignisse, n (%)</i>	81	
Tod jeglicher Ursache		41 (50,6)
Zensiert		40 (49,4)
<i>Beobachtungszeit (in Monaten)</i>	81	25,1
Median (min, max)		[24,7; 30,2]
<i>Gesamtüberleben zu Monat 6 (in Prozent)</i>	81	70,9 [59,2; 79,8]
KM-Schätzer [95%-KI]		
<i>Gesamtüberleben zu Monat 12 (in Prozent)</i>	81	64,0 [52,0; 73,7]
KM-Schätzer [95%-KI]		
<i>Gesamtüberleben zu Monat 24 (in Prozent)</i>	81	48,2 [36,3; 59,1]
KM-Schätzer [95%-KI]		
Sicherheit³⁾	N ²⁾	Ergebnis
UE CTCAE-Grad ≥ 3 , n (%)	63	63 (100)
SUE, n (%)	63	49 (78)

¹⁾ Alle Studienpersonen, die in die Studie ZUMA-3 eingeschlossen worden sind und eine FI-konforme Dosierung erhalten haben.

²⁾ Alle Studienpersonen, die eine Infusion mit Brexu-Cel erhalten haben.

³⁾ Die Erhebung der UE unterscheidet sich je nach Studienphase.

Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucler; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FI: Fachinformation; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Austin PC.** Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med* 2009;28(25):3083-3107.
2. **Austin PC.** Using the standardized difference to compare the prevalence of a binary variable between two groups in observational research. *Communications in Statistics - Simulation and Computation* 2009;38(6):1228-1234.
3. **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-586.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Tecartus (International non-proprietary name: brexucabtagene leucocel): CAT group of variations including an extension of indication assessment report; EMEA/H/C/005102/II/0008/G [unveröffentlicht]. 21.07.2022.
5. **Gilead Sciences.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Brexucabtagen-Autoleucler (Tecartus), Behandlung von erwachsenen Patienten ab 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL); medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 30.09.2022.
6. **Hernan MA, Robins JM.** Causal inference: what if, revised ed. Boca Raton: Chapman & Hall; 2022.
7. **Kite Pharma.** A phase 1/2 multi-center study evaluating the safety and efficacy of KTE-X19 in adult subjects with relapsed/refractory b-precursor acute lymphoblastic leukemia (r/r all); primary analysis clinical study report [unveröffentlicht]. 09.02.2021.
8. **Kite Pharma.** A phase 1/2 multi-center study evaluating the safety and efficacy of KTE-X19 in adult subjects with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL); statistical analysis plan, vs. 2.0 [unveröffentlicht]. 06.07.2020.
9. **Kite Pharma.** A phase 1/2 multi-center study evaluating the safety and efficacy of KTE-X19 in adult subjects with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL); study protocol, amendment 6 [unveröffentlicht]. 31.10.2018.
10. **Kite Pharma.** A retrospective cohort study of adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia sampled from historical clinical trials; clinical study report [unveröffentlicht]. 30.11.2021.
11. **Kite Pharma.** A retrospective cohort study of adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia sampled from historical clinical trials; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 15.02.2021.
12. **Kite Pharma.** A retrospective cohort study of adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia sampled from historical clinical trials; tables and figures [unveröffentlicht]. 19.08.2022.
13. **Kite Pharma.** Tecartus 0,4 - 2 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion [online]. Stand: 09.2022. Berlin. [Zugriff: 18.10.2022]. (Fachinformation). URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. **Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al.** Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124(2):188-195.

15. **Schemper M, Smith TL.** A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996;17(4):343-346.
16. **Taraseviciute A, Steinberg SM, Myers RM, Gore L, Lamble AJ, Brown PA, et al.** Pre-CAR blinatumomab is associated with increased post-CD19 car relapse and decreased event free survival. *Blood* 2020;136(Supplement 1):13-14.
17. **Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al.** Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):57-66.

Anhang

Vollständige Gesamtremission (ergänzend)

Der Endpunkt „Vollständige Gesamtremission“ bewertet durch eine zentrale Beurteilung ist als primärer Endpunkt der Studie ZUMA-3 definiert.

Tabelle 17: Vollständige Gesamtremission in der Studie ZUMA-3; FAS (Datenschnitt: 23.07.2021)

Studie ZUMA-3 Vollständige Gesamtremission	FAS N = 81	
	Zentrale Beurteilung ¹⁾ N = 58	Ärztliches Prüfpersonal N = 81
<i>Vollständige Gesamtremission (OCR)</i> n (%) [95%-KI] ²⁾	31 (53,4) [40; 67]	47 (58,0) [47; 69]
<i>Komplette Remission (CR)</i> n (%) [95%-KI] ²⁾	24 (41,4) [29; 55]	39 (48,1) [37; 60]
<i>Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi)</i> n (%) [95%-KI] ²⁾	7 (12,1) [5; 23]	8 (9,9) [4; 19]

¹⁾ Aufgrund von Abweichungen in der Erhebung zwischen Phase-I und Phase-II sowie unklarer Auswirkungen von fehlenden Studienpersonen aus der Phase-I-Kohorte, die keine zentrale Beurteilung durchlaufen haben, wird die Phase-II-Kohorte dargestellt.

²⁾ Berechnet nach Clopper Pearson.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall.

Dauer des Ansprechens

Tabelle 18: Dauer des Ansprechens in der Studie ZUMA-3; FAS (Datenschnitt: 23.07.2021)

Studie ZUMA-3 Dauer des Ansprechens	FAS N = 81
Studienpersonen mit CR/CRI, n	47
Beobachtungsdauer für „Dauer des Ansprechens“ (in Monaten) Median [95%-KI]	21,3 [10,3; 22,9]
Ereignisse, n (%)	22 (47)
Rezidiv	19 (40)
Tod	3 (6)
Zensierung, n (%)	25 (53)
Anhaltende Remission	12 (26)
AlloSZT erhalten	10 (21)
Neue Antikrebstherapie	3 (4)
Lost to Follow-up	2 (2)
Ansprechen noch nicht untersucht	0
Ereignisfreie Zeit (in Monaten) Median [95%-KI] (min; max)	13,7 [9,4,0; n. e.] (0,03+; 24,08)
Dauer des Ansprechens zu Monat 6 KM-Schätzer [95%-KI]	70,8 [53,3; 82,7]
Dauer des Ansprechens zu Monat 12 KM-Schätzer [95%-KI]	58,8 [41,0; 72,9]
Dauer des Ansprechens zu Monat 18 KM-Schätzer [95%-KI]	44,4 [26,8; 60,6]

Abkürzungen: alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission; CRI: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n. e.: nicht erreicht.

MRD-Negativität

Tabelle 19: MRD-Negativität in der Studie ZUMA-3; FAS (Datenschnitt: 23.07.2021)

Studie ZUMA-3 MRD-Negativität	FAS (N = 81)	
	Zentrale Beurteilung ¹⁾ N = 58	Ärztliches Prüfpersonal N = 81
Rate MRD-negativ gesamt n (%) [95%-KI] ²⁾	34 (59) [45; 71]	51 (63) [52; 73]

¹⁾ Aufgrund von Abweichungen in der Erhebung zwischen Phase-I und Phase-II sowie unklarer Auswirkungen von fehlenden Studienpersonen aus der Phase-I-Kohorte, die keine zentrale Beurteilung durchlaufen haben, wird die Phase-II-Kohorte dargestellt.

²⁾ Berechnet nach Clopper Pearson.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimal Residual Disease.

Einschlusskriterien für historische Patientendaten

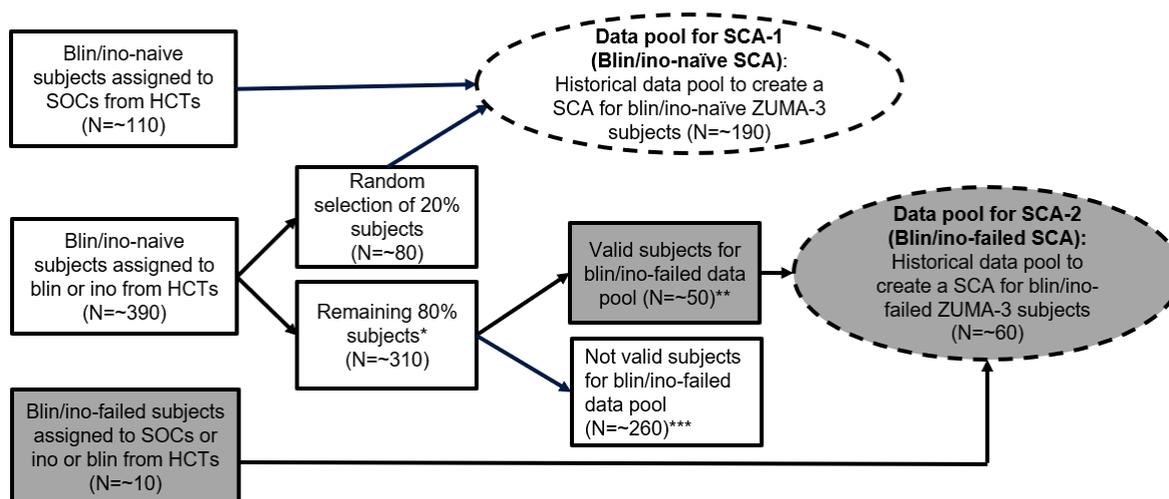
Für die Überprüfung der Eignung zur Aufnahme in den Studienpool mussten mehrere Einschlusskriterien erfüllt werden. Zur Prüfung der Eignung wurden Ein- und Ausschlusskriterien von historischen klinischen Studien überprüft, weiterhin wurde auf Patientenlevel-Daten (z. B. zur Krankheitsgeschichte, Performance Score, Knochenmarkbiopsie-Datensatz) zurückgegriffen.

Tabelle 20: Einschlusskriterien der historischen Patientendaten

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Definition eines Rezidivs oder einer refraktären Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> • Primär refraktäre Erkrankung. • Erstes Rezidiv, wenn erste Remission ≤ 12 Monate. • R/R Erkrankung nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien. • R/R Erkrankung nach alloSZT, vorausgesetzt, die Transplantation erfolgte ≥ 100 Tage vor Aufnahme in die Studie und es wurden ≤ 4 Wochen vor Aufnahme in die Studie keine immunsuppressiven Medikamente eingenommen. 	Diagnose einer Burkitt-Leukämie.
Morphologische Erkrankung des Knochenmarks (≥ 5% der Blasten).	CML mit lymphatischer Blastenkrise.
Personen mit Ph ⁺ -Krankheit können in die Studie aufgenommen werden, wenn sie eine TKI-Therapie nicht vertragen oder wenn sie nach der Behandlung mit mindestens 2 verschiedenen TKI r/r sind.	Bösartige Erkrankungen in der Vorgeschichte, außer nicht-melanomem Hautkrebs oder Karzinom in Situ.
18 Jahre oder älter.	Auffälligkeiten im ZNS.
ECOG-PS von 0 oder 1.	

Abkürzungen: alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; CML: Chronische myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Score; Ph⁺: Philadelphia-Chromosom positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Bildung des historischen Datenpools



* The 80% subjects are the remainders of the subjects after 20% random selection for SCA-1 historical data pool
 ** Subjects had on-study treatment switch from blin or ino to other treatments, and the re-assessment dates of key prognostic factors were ≤ 60 days prior to treatment switch date
 *** Subjects did not have on-study treatment switch from blin or ino to other treatments, or subjects had on-study treatment switch from blin or ino to other treatments, but the re-assessment dates of key prognostic factors were > 60 days prior to treatment switch date

Abkürzungen: Blin: Blinatumomab; Ino: Inotuzumab; HCT: Historical Clinical Trial; SCA-1: Synthetischer Kontrollarm 1; SCA-2: Synthetischer Kontrollarm 2; SoC: Standard of Care.

Abbildung 2: Aufbau der historischen Datenpools für die Studie SCHOLAR-3

Definition des Ansprechens und eines Rezidivs

Appendix 1. OVERALL DISEASE RESPONSE CLASSIFICATION

Response	BM		Peripheral Blood ^d		CNS EMD		Non-CNS EMD ^{b, e}
CR	≤ 5% ^f	<i>and</i>	ANC ≥ 1,000 and Plt ≥ 100,000	<i>and</i>	CNS-1	<i>and</i>	CR ^c
CRi			ANC ≥ 1000 and Plt < 100,000 OR ANC < 1000 and Plt ≥ 100,000				
CRh			ANC ≥ 500 and Plt ≥ 50,000 but not CR				
Blast-free hypoplastic or aplastic BM			Any values not meeting criteria for CR, CRi or CRh				
PR	All criteria for CR, CRi, CRh or blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow are met					<i>and</i>	PR
Relapse	>5% ^f	<i>or</i>	Circulating leukemia present ^a	<i>or</i>	CNS-2 or CNS-3	<i>or</i>	PD
No response	All required assessments are performed with failure to attain the criteria needed for any response category						
Unknown	Assessment is not done, incomplete, or indeterminate Note: Overall disease response can be assessed as 'Relapsed disease' if any single element of disease response assessment shows relapse, other Unknown elements of disease response assessment do not need to be evaluated						

ANC = absolute neutrophil count; BM = bone marrow; EMD = extramedullary disease; Plt = platelets;

- a No circulating leukemia is < 1% circulating blasts by morphology; Circulating leukemia is ≥ 1% circulating blasts by morphology; If ≥ 1% blast by morphology and there is no other evidence of leukemia, then flow or molecular studies should be conducted to confirm that blasts are leukemia.
- b See Overall Non-CNS EMD table ([Appendix 2](#))
- c If baseline EMD is present, then images must show CR. If no baseline EMD, then images are not required, but if performed, must show CR per [Appendix 2](#).
- d ANC and Plt: The units for Plt and ANC are per uL. ANC and Plt values should be evaluated every time a BM evaluation is performed. If not done, ANC and Plt values used for response assessment can be from any time 7 days prior to the BM result to any time after the BM result.
- e In subjects evaluated for non-CNS EMD, imaging and bone marrow results used for assessment of overall disease response must be within 30 days of each other
- f Blasts by morphology in BM

Abbildung 3: Definition des Ansprechens in der Studie ZUMA-3