

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

*Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

**Modul 4A**

*Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder  
refraktärem DLBCL und HGBL nach Erstlinien-  
Chemotherapie*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>18</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	35
4.2.1 Fragestellung.....	35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	37
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	61
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	66
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	67
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	68
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	84
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	85
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	85
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS).....	89
4.3.1.3.1.2 Ereignisfreies Überleben (EFS).....	92

4.3.1.3.1.3	Progressionsfreies Überleben (PFS).....	95
4.3.1.3.1.4	Objektive Ansprechrate (ORR) .....	100
4.3.1.3.1.5	Dauer des Ansprechens (DOR) .....	103
4.3.1.3.1.6	Symptomatik anhand der EQ-5D-5L VAS.....	106
4.3.1.3.1.7	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 .....	110
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30.....	117
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse .....	123
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	145
4.3.1.3.2.1	Gesamtüberleben (OS) – Subgruppenanalysen .....	153
4.3.1.3.2.2	Ereignisfreies Überleben (EFS) - Subgruppenanalysen .....	154
4.3.1.3.2.3	Progressionsfreies Überleben (PFS) – Subgruppenanalysen.....	155
4.3.1.3.2.4	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) – Subgruppenanalysen .....	158
4.3.1.3.2.5	Symptomatik anhand der EQ-5D-5L VAS - Subgruppenanalysen.....	160
4.3.1.3.2.6	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Subgruppenanalysen .....	160
4.3.1.3.2.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ- C30 - Subgruppenanalysen.....	165
4.3.1.3.2.8	Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen .....	170
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	174
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	174
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	174
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	175
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	175
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	176
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	176
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	179
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	179
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	179
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	179
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	180
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	181
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	181
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	182
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	183
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	183
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	183
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	183
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	186
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienregisterndatenbanken.....	187
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	188

4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	190
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	190
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	198
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	198
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen .....	199
4.3.2.3.3.2	Ereignisfreies Überleben (EFS) – weitere Untersuchungen.....	201
4.3.2.3.3.3	Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen...	203
4.3.2.3.3.4	Vollständiges metabolisches Ansprechen (CMR) – weitere Untersuchungen .....	205
4.3.2.3.3.5	Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen .....	206
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	208
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	210
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	211
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	212
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	212
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	213
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	227
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	227
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	227
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	227
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	228
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	228
4.6	Referenzliste.....	229
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>235</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>238</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>240</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>244</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>266</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>290</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT und für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	19
Tabelle 4-2: Ergebnisse der Studie ZUMA-7, RCT mit dem zu vergleichenden Wirkstoff....	23
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	38
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-12: Demografie der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS) .....	73
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS) .....	74
Tabelle 4-14: Disposition und Beobachtungsdauer der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS) .....	80
Tabelle 4-15: Zeit zwischen der Leukapherese und der Lieferung des Produktes (Tage) für Full-Analysis-Set.....	82
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-18: Operationalisierung von OS.....	89
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90

Tabelle 4-21: Operationalisierung von EFS .....	92
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Tabelle 4-23: Ergebnisse für EFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-24: Operationalisierung von PFS .....	96
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-26: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel PFS – Full-Analysis-Set.....	98
Tabelle 4-27: Operationalisierung von ORR .....	100
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ORR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-29: Ergebnisse für ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Ansprechraten nach Kategorien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-31: Operationalisierung von DOR .....	103
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DOR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-33: Ergebnisse für DOR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Symptomatik anhand der EQ-5D-5L VAS .....	106
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-36: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 .....	110
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Tabelle 4-39: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-40: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30.....	117
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
Tabelle 4-42: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-43: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....	123
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	125

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	125
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	128
Tabelle 4-48: Zeit bis zum Auftreten und Dauer von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse: CRS sowie neurologische Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Tabelle 4-49: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mindestens 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-50: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse Grad $\geq 3$ nach SOC und PT (mindestens 5% der Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140
Tabelle 4-51: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mindestens 5% der Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	143
Tabelle 4-52 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	147
Tabelle 4-53: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	150
Tabelle 4-54: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-55: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	165
Tabelle 4-56: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse unerwünschter Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	170
Tabelle 4-57: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-58: Liste der eingeschlossenen Studien .....	174
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	176
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	176
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	177
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	177
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	178

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	180
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	181
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	181
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	182
Tabelle 4-68: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	184
Tabelle 4-69: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	185
Tabelle 4-70: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	188
Tabelle 4-71: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	189
Tabelle 4-72: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-73: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	192
Tabelle 4-74: Charakterisierung der Intervention – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	193
Tabelle 4-75: Demografie der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ALYCANTE, mFAS) .....	193
Tabelle 4-76: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ALYCANTE, mFAS).....	193
Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	198
Tabelle 4-78: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen.....	199
Tabelle 79: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-80: Operationalisierung von EFS – weitere Untersuchungen.....	201
Tabelle 81: Ergebnisse für EFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Tabelle 4-82: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen .....	203
Tabelle 83: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-84: Operationalisierung von CMR – weitere Untersuchungen.....	205
Tabelle 4-85: Ergebnisse für CMR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206

Tabelle 4-86: Operationalisierung von ORR – weitere Untersuchungen .....	207
Tabelle 4-87: Ergebnisse für ORR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-88: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	208
Tabelle 4-89: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) und UE Grad $\geq 3$ , die von mindestens 10% der Patienten berichtet wurden, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	209
Tabelle 4-90: Ergebnisse für SUE, die von mindestens 5% der Patienten berichtet wurden, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-91 Matrix der möglichen Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (ALYCANTE).....	211
Tabelle 4-92: Liste der eingeschlossenen Studien .....	211
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Studie ZUMA-7, RCT mit dem zu vergleichenden Wirkstoff	215
Tabelle 4-94: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	227
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZUMA-7 .....	266
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALYCANTE.....	277
Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ZUMA-7.....	291

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) .....	91
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben nach (Sensitivitätsanalyse nach RPSFT-Methode) (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) .....	91
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot zu EFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS).....	95
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot zu PFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS).....	99
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot zu DOR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) .....	105
Abbildung 7: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um 15 Punkte (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) .....	108
Abbildung 8: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um 7 Punkte – ergänzende Darstellung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) .....	109
Abbildung 9: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Fatigue – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS).....	113
Abbildung 10: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Schmerzen – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) .....	113
Abbildung 11: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) ...	114
Abbildung 12: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) .....	114
Abbildung 13: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) .....	115
Abbildung 14: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) .....	115
Abbildung 15: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Verstopfung – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) .....	116
Abbildung 16: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Diarrhö – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) .....	116
Abbildung 17: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS).....	120

Abbildung 18: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) .....	121
Abbildung 19: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS).....	121
Abbildung 20: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS).....	122
Abbildung 21: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 soziale Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS).....	122
Abbildung 22: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) .....	123
Abbildung 23: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 1).....	153
Abbildung 24: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 2).....	154
Abbildung 25: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu EFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 1).....	154
Abbildung 26: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu EFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 2).....	155
Abbildung 27: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu PFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 1).....	156
Abbildung 28: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu PFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 2).....	156
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalysen nach ECOG-PS zu PFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (ECOG-PS=0) .....	157
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalysen nach ECOG-PS zu PFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (ECOG-PS=1) .....	157
Abbildung 31: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu ORR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 1).....	158
Abbildung 32: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu ORR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 2).....	159
Abbildung 33: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu CR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 1).....	159
Abbildung 34: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu CR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 2).....	160
Abbildung 35: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS zu EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) (Primär refraktär).....	162
Abbildung 36: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS zu EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit –	

Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) (Rezidiv $\leq 12$ Monate nach Erstlinientherapie) .....	163
Abbildung 37: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach sAAIPI nach IXRS zu EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) (0-1) .....	164
Abbildung 38: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach sAAIPI nach IXRS zu EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) (2-3) .....	165
Abbildung 39: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zu EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) (männlich) .....	167
Abbildung 40: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zu EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) (weiblich).....	168
Abbildung 41: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zu EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) (männlich) .....	169
Abbildung 42: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zu EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) (weiblich).....	170
Abbildung 43: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	187
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 19. Januar 2023), mFAS .....	200
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für EFS (Cut-off-Datum: 19. Januar 2023), FAS.....	203
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Cut-off-Datum: 19. Januar 2023), mFAS.....	205
Abbildung 47: Flow-Chart der Studie ZUMA-7 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 25. Januar 2023) .....	277
Abbildung 48: Flow-Chart der Studie ALYCANTE (Datenschnitt: 19. Januar 2023).....	289

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAIPI	Altersadjustierter internationaler prognostischer Index (Age Adjusted International Prognostic Index)
ABC	Aktivierte B-Zelle (Activated B-Cell)
ACVBP	Doxorubicin + Cyclophosphamid + Vindesin + Bleomycin + Prednison
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ASBMT	American Society for Blood and Marrow Transplantation
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
AST	Aspartat-Aminotransferase
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel
BCL	B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma)
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
BSG	Bundessozialgericht
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CD	Cluster of Differentiation
cfDNA	Zirkulierende freie DNA (Circulating Free DNA)
CHOP	Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin) + Vincristin (Oncovin) + Predniso(lo)n
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval); auch: KI
CIF	Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CMR	Vollständiges metabolisches Ansprechen (Complete Metabolic Response)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPADEM	Methotrexat + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
COVID	Corona Virus Disease

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRR	Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTR	Clinical Trials Register
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DLBCL NOS	DLBCL, nicht anderweitig klassifiziert (Not Otherwise Specified)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPOCH	Etoposid + Prednison + Vincristin (Oncovin) + Cyclophosphamid + Doxorubicin (Hydroxydaunorubicin)
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
ES	Enrolled Set
EU	Europäische Union (European Union)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials;

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FAS	Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set)
FDG PET/CT	<sup>18</sup> F-Fluordesoxyglukose Positronenemissionstomografie + Computertomografie
FISH	Fluorescence in situ Hybridization
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB-like	Keimzentrum B-Zell-ähnlich (Germinal Center B-Cell-like)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCT-CI	Hämatopoetischer Zelltransplantation-spezifischer Komorbiditätsindex (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index)
HDT	Hochdosistherapie
HGBL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life)
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome)
IHC	Immunhistochemie
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPI	Internationaler prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention-to-Treat
i.v.	Intravenös
IXRS	Interaktives Voice/Web Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall (Confidence Interval); auch: CI
KM	Kaplan Meier
LDH	Lactat-Dehydrogenase
m <sup>2</sup>	Quadratmeter

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mEFS	Modifiziertes ereignisfreies Überleben (Modified Event-Free Survival)
mFAS	Modifiziertes vollständiges Analyse-Set (Modified Full-Analysis-Set)
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
min	Minute
Min	Minimum
miniCHOP	Dosisreduzierte CHOP
mL	Milliliter
MMRM	Mixed-Effect Models Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten der Analysepopulation
NA	Nicht zutreffend (Not applicable)
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NE	Nicht abschätzbar (Not Estimable)
NMR	Kein metabolisches Ansprechen (No Metabolic Response)
NOS	Nicht anderweitig klassifiziert (Not Otherwise Specified)
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PMD	Fortschreitende metabolische Erkrankung (Progressive Metabolic Disease)
PMR	Partielles metabolisches Ansprechen (Partial Metabolic Response)
p.o.	Peroral
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
r/r	Rezidiert/refraktär
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin) + Vincristin (Oncovin) + Predniso(lo)n
R-DHAP	Rituximab + Dexamethason + Cytarabin (High-Dose Ara-C) + Cisplatin (Platinol)
R-ESHAP	Rituximab + Etoposid + Methylprednisolon (Solu-Medrol) + Cytarabin (High-Dose Ara-C) + Cisplatin (Platinol)
R-GDP	Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin (Platinol)
R-GEMOX	Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin
R-ICE	Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RPSFT	Rank-Preserving-Structural-Failure-Time;
RR	Relatives Risiko
sAAIPI	Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index)
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SCT	Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation); auch: SZT
SD	Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMDs	Standardisierte Mittelwertdifferenzen
SMQ	Standardised MedDRA Queries

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SoC	Standard of Care
SOCT	Standard of Care Therapy
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SZT	Stammzelltransplantation (auch: SCT)
TBI	Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation)
TCR	T-Zell-Rezeptor (T-Cell-Receptor)
TMTV	Gesamtes metabolisches Tumolvolumen (Total metabolic Tumor Volume)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTNT	Zeit bis zur nächsten Therapie (Time to Next Therapy)
TUDI	Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### Fragestellung

Das vorliegende Dossier dient der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel (im Folgenden bezeichnet als „Axi-Cel“) bei erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma, HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Dossier auf der Grundlage der Zulassung, der die Zulassung begründenden Studie sowie einer weiteren Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

##### Datenquellen

Die für die Nutzenbewertung von Axi-Cel vorgelegte Evidenz umfasst die Ergebnisse der randomisierten, multizentrischen und kontrollierten Phase III-Zulassungsstudie ZUMA-7, sowie der einarmigen, offenen multizentrischen Phase II-Studie ALYCANTE. Als Datenquellen dienen die entsprechenden Studienberichte bzw. technischen Reports.

##### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) und nach weiteren Untersuchungen erfolgte anhand der nachfolgend dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT und für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
1	<b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.	Andere Erkrankungen Tierexperimentelle Studien Gesunde Probanden
2	<b>Intervention</b>	Behandlung mit Axi-Cel gemäß Fachinformation	Behandlung mit Axi-Cel abweichend von der Fachinformation Andere Interventionen

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
3	Vergleichs- therapie	<p>a) Erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind: Induktionstherapie nach ärztlicher Maßgabe gefolgt von einer HDT mit ASCT oder alloSCT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</p> <p>b) Erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT <u>nicht</u> geeignet sind: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p>	Andere Interventionen
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit verwendet werden kann	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit verwendet werden kann
5	Studientyp	<p>Für die Suche nach RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> </ul> <p>Für die Suche nach weiteren Untersuchungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interventionsstudien</li> </ul>	<p>Für die Suche nach RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht RCT</li> </ul> <p>Für die Suche nach weiteren Untersuchungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht-interventionelle Studien</li> <li>- Retrospektive Studien</li> <li>- Fallberichte</li> <li>- Tierstudien/in vitro Studien</li> </ul>
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Publikations- typ	<p>Vollpublikation</p> <p>Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht</p>	<p>Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts)</p> <p>Review-Artikel</p> <p>Case Reports</p> <p>Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse</p> <p>Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden<sup>a</sup></p>
<p>a: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert wurden.</p> <p>alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucl;  CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma);  RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte zunächst auf Studienebene und anschließend getrennt für jeden Endpunkt. Als Grundlage dafür dienten die Fragestellungen und Kriterien in Anhang 4-F. Im Folgenden wird die für RCT relevante Methodik beschrieben.

### **Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene**

Auf Studienebene wurden entsprechend der Dossievorlage (insbesondere Anhang 4-F) die folgenden relevanten Informationen extrahiert und bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

### **Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene**

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage (insbesondere Anhang 4-F) geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Neben der Evidenz aus randomisierten Studien, wurden auch Daten von weiteren Untersuchungen zur Nutzenbewertung herangezogen. Sie gelten aufgrund des offenen Studiendesigns grundsätzlich als hoch verzerrt.

Grundlage für die Extraktion der Informationen zur Beurteilung der Verzerrungsaspekte war im Falle der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (pU) der Studienbericht.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Zielpopulation von Axi-Cel umfasst gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit DLBCL und HGCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die Aussagen zum Zusatznutzen werden im vorliegenden Dossier innerhalb der Teilpopulation von erwachsenen Patienten mit rezidiertem/refraktärem (r/r) DLBCL, die für eine Hochdosistherapie (HDT) geeignet sind, gegenüber der patientenindividuellen Induktions-Chemotherapie gefolgt von einer HDT mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) oder allogener Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) getroffen. Für die zweite vom Gemeinsamen

Bundesausschuss (G-BA) benannte Teilpopulation der r/r DLBCL-Patienten, die nicht für eine HDT geeignet sind, liegen unterstützend erste Daten einer Phase II-Studie vor.

Der Nutzenbewertung von Axi-Cel liegen die internationale, multizentrische, offene, Phase III-RCT ZUMA-7, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels (zbAM) Axi-Cel mit einer ASCT erlaubt und die offene, einarmige Phase II-Studie ALYCANTE zugrunde.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird, sofern erhoben, anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet:

- Mortalität: Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Morbidität:
  - Ereignisfreies Überleben (Event Free Survival, EFS)
  - Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
  - Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR)
  - Vollständiges (metabolisches) Ansprechen (Complete [metabolic] Response, C[M]R)
  - Symptomatik: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L) VAS und European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) Symptomskalen/-items
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life, HRQoL): EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus
- Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - UE Grade  $\geq 3$  (Gesamtrate sowie getrennt nach Systemorganklasse [System Organ Class, SOC] und Preferred Term [PT] und Rate behandlungsassoziierter UE Grade  $\geq 3$ )
  - UE von speziellem Interesse

***Erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und die für eine HDT geeignet sind***

Tabelle 4-2 liefert eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse der Studie ZUMA-7 sowie die daraus folgende Ableitung des Zusatznutzens.

Tabelle 4-2: Ergebnisse der Studie ZUMA-7, RCT mit dem zu vergleichenden Wirkstoff

Endpunkt	Axi-Cel		SOCT		Vergleich Axi-Cel vs. SOCT	Ausmaß und Aussage- sicherheit
	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>Mortalität</b>						
OS	82/180 (46)	NR [28,6; NE]	95/179 (53)	31,1 [17,1; NE]	HR: 0,726 [0,540; 0,977] 0,0168	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sensitivitätsanalyse nach RPSFT-Methode	82/180 (46)	NR [28,6; NE]	91/179 (51)	15,5 [9,7; NE]	HR: 0,608 [0,449; 0,824] 0,0006	
<b>Morbidität</b>						
EFS	109/180 (61)	10,8 [5,0; 25,5]	143/179 (80)	2,3 [1,7; 3,1]	HR: 0,422 [0,326; 0,545] <0,0001	Hinweis auf einen erheblich Zusatznutzen
PFS	101/180 (56)	14,7 [5,4; 43,5]	106/179 (59)	3,7 [2,9; 5,3]	HR: 0,506 [0,383; 0,669] <0,0001	
ORR	149/180 (83)	-	80/179 (45)	-	RR: 1,85 [1,55; 2,21] <0,0001	
CR	110/180 (61)	-	61/179 (34)	-	RR: 1,79 [1,42; 2,27] <0,0001	
<b>Symptomatik</b>						
EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur andauernden Verbesserung um 15 Punkte	27/165 (16)	NE [NE; NE]	12/131 (9)	NE [NE; NE]	HR: 1,63 [0,83; 3,22] 0,1585	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Fatigue – TUDI	40/165 (24)	NE [NE; NE]	18/131 (14)	NE [NE; NE]	HR: 1,71 [0,98; 2,98] 0,0579	
EORTC QLQ-C30 Schmerzen – TUDI	40/165 (24)	NE [NE; NE]	32/131 (24)	NE [NE; NE]	HR: 0,91 [0,57; 1,45] 0,6911	
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – TUDI	14/165 (8)	NE [NE; NE]	4/131 (3)	NE [NE; NE]	HR: 2,69 [0,89; 8,17] 0,0683	
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – TUDI	33/165 (20)	NE [NE; NE]	10/131 (8)	NE [NE; NE]	HR: 2,59 [1,27; 5,29] 0,0060	
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – TUDI	26/165 (16)	NE [NE; NE]	12/131 (9)	NE [NE; NE]	HR: 1,65 [0,83; 3,28] 0,1458	

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

Endpunkt	Axi-Cel		SOCT		Vergleich Axi-Cel vs. SOCT	Ausmaß und Aussage- sicherheit	
	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert		
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – TUDI	45/165 (27)	NE [NE; NE]	26/131 (20)	NE [NE; NE]	HR: 1,30 [0,80; 2,10] 0,2891	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
EORTC QLQ-C30 Verstopfung – TUDI	20/165 (12)	NE [NE; NE]	16/131 (12)	NE [NE; NE]	HR: 0,91 [0,48; 1,75] 0,7825		
EORTC QLQ-C30 Diarrhö – TUDI	20/165 (12)	NE [NE; NE]	10/131 (8)	NE [NE; NE]	HR: 1,55 [0,72; 3,32] 0,2526		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – TUDI	18/165 (11)	NE [NE; NE]	7/131 (5)	NE [NE; NE]	HR: 1,89 [0,79; 4,53] 0,1468	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen	
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – TUDI	29/165 (18)	NE [NE; NE]	12/131 (9)	NE [NE; NE]	HR: 1,79 [0,91; 3,51] 0,0852		
EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion – TUDI	22/165 (13)	NE [NE; NE]	21/131 (16)	NE [NE; NE]	HR: 0,78 [0,43; 1,41] 0,4044		
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion – TUDI	26/165 (16)	NE [NE; NE]	15/131 (11)	NE [NE; NE]	HR: 1,30 [0,69; 2,45] 0,4166		
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion – TUDI	39/165 (24)	NE [NE; NE]	21/131 (16)	NE [NE; NE]	HR: 1,42 [0,83; 2,41] 0,2034		
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – TUDI	31/165 (19)	NE [NE; NE]	18/131 (14)	NE [NE; NE]	HR: 1,24 [0,70; 2,21] 0,4731		
<b>Sicherheit</b>							
Gesamtrate UE Grade ≥3	155/170 (91)	-	140/168 (83)	-	RR: 1,09 [1,01; 1,19]; 0,0320	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen	
Behandlungs- assoziierte UE Grade ≥3	112/170 (66)	-	131/168 (78)	-	RR: 0,84 [0,74; 0,97]; 0,0142		
Davon häufige UE Grade ≥3 nach SOC/PT							
PT: Neutropenie	73/170 (43)	-	28/168 (17)	-	RR: 2,58 [1,76; 3,77]; <0,0001		

Endpunkt	Axi-Cel		SOCT		Vergleich Axi-Cel vs. SOCT	Ausmaß und Aussage- sicherheit
	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
PT: Thrombozytopenie	14/170 (8)	-	37/168 (22)	-	RR: 0,37 [0,21; 0,67]; 0,0008	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
PT: Febrile Neutropenie	6/170 (4)	-	46/168 (27)	-	RR: 0,13 [0,06; 0,29]; <0,0001	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	15/170 (9)	-	30/168 (18)	-	RR: 0,49 [0,28; 0,88]; 0,0176	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28/170 (16)	-	13/168 (8)	-	RR: 2,13 [1,14; 3,97]; 0,0173	
PT: Fieber	15/170 (9)	-	1/168 (1)	-	RR: 14,82 [1,98; 110,96]; 0,0087	
PT: Thrombozytenzahl vermindert (aus der SOC Untersuchungen)	12/170 (7)	-	60/168 (36)	-	RR: 0,20 [0,11; 0,35]; <0,0001	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	39/170 (23)	-	15/168 (9)	-	RR: 2,75 [1,47; 4,48]; 0,0009	
PT: Enzephalopathie	20/170 (12)	-	0/168 (0)	-	OR: NE [7,02; NE]; <0,0001	
PT: Aphasie	12/170 (7)	-	0/168 (0)	-	OR: NE [3,70; NE]; 0,0004	
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	16/170 (9)	-	2/168 (1)	-	RR: 7,91 [1,85; 33,85]; 0,0053	
PT: Verwirrtheits- zustand	9/170 (5)	-	0/168 (0)	-	OR: NE [2,59; NE]; 0,0035	
SOC: Gefäßerkrankungen	27/170 (16)	-	11/168 (7)	-	RR: 2,43 [1,24; 4,73]; 0,0093	
PT: Hypotonie	19/170 (11)	-	5/168 (3)	-	RR: 3,76 [1,44; 9,83]; 0,0070	

Endpunkt	Axi-Cel		SOCT		Vergleich Axi-Cel vs. SOCT	Ausmaß und Aussage- sicherheit
	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>						
Neurologische Ereignisse	103/170 (61)	-	33/168 (20)	-	RR: 3,08 [2,22; 4,29]; <0,0001	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
Davon behoben - Anzahl Patienten und mediane Dauer in Tagen (Q1; Q3)	97/103 (94)	Median (Tage) (Q1; Q3): 9,0 (4,0; 28,0)	32/33 (97)	Median (Tage) (Q1; Q3): 23,0 (4,5; 51,0)		
Neurologische Ereignisse Grad $\geq 3$	36/170 (21)	-	1/168 (1)	-	RR: 35,58 [4,93; 256,52]; 0,0004	
Schwerwiegende Neurologische Ereignisse	34/170 (20)	-	1/168 (1)	-	RR: 33,60 [4,65; 242,65]; 0,0005	
Hypogamma- globulinämie	19/170 (11)	-	1/168 (1)	-	RR: 18,78 [2,54; 138,68]; 0,0040	
Schwerwiegende Zytopenien	12/170 (7)	-	31/168 (18)	-	RR: 0,38 [0,20; 0,72]; 0,0029	
Infektionen	76/170 (45)	-	53/168 (32)	-	RR: 1,42 [1,07; 1,87]; 0,0142	
<p>Datenschnitt: 25. Januar 2023 (Endpunkte OS, EFS, PFS, ORR, CR, UE)</p> <p>Datenschnitt: 18. März 2021 (Endpunkte Symptomatik anhand der EQ-5D VAS, Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ C30)</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrte (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PT: Preferred Term; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RPSFT: RPSFT: Rank Preserving structural Failure Time; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SOCT: Standard of Care Therapy; SUE: Schwerwiegendes UE; TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)</p>						

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Das mediane OS lag in der Studie ZUMA-7 zum Datenschnitt am 25 Januar 2023 im Standard of Care Therapy (SOCT)-Arm bei 31,1 Monaten, im Axi-Cel-Arm wurde es nicht erreicht. Bis

zu diesem Zeitpunkt waren 46% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 53% der Patienten im Vergleichsarm verstorben. Es lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel erkennen (Hazard Ratio [HR] [95%-KI]: 0,726 [0,540; 0,977];  $p=0,0168$ ). Ohne Berücksichtigung eines Behandlungswechsels in den Axi-Cel-Behandlungsarm für die Patienten des SOCT-Arm der Studie ZUMA-7, welche auf die Behandlung nicht ansprachen oder rezidierten, wird der wahre Effekt tendenziell unterschätzt. Daher wird die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse nach Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Methode herangezogen. Um den Behandlungseffekt schätzen zu können, wird bei dieser die Behandlungsdauer mit Axi-Cel bei allen Patienten der Studie ZUMA-7 mitberücksichtigt, unabhängig davon, ob eine Infusion zu Beginn der Studie oder erst nach Behandlungswechsel stattfand. Die RPSFT-Analyse bestätigt das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu SOCT und zeigt einen noch deutlicheren Effekt (HR [95%-KI]: 0,608 [0,449; 0,824];  $p=0,0006$ ). Somit wird angenommen, dass der wahre Behandlungsunterschied von größerem Ausmaß ist, als er in der primären Analyse geschätzt wurde.

Für die Endpunktkategorie **Mortalität** wird somit anhand der statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens für erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie.

### ***Morbidität***

#### *Ereignisfreies Überleben*

Ein EFS-Ereignis erfuhren 61% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 80% der Patienten im SOCT-Arm der Studie ZUMA-7. Patienten im Axi-Cel-Arm der Studie hatten mit im Median 10,8 Monaten ein deutlich verlängertes und statistisch signifikantes EFS im Vergleich zu Patienten im SOCT-Arm mit 2,3 Monaten (HR [95%-KI]: 0,422 [0,326; 0,545];  $p<0,0001$ ). Unter der Behandlung mit Axi-Cel war damit das Risiko eines EFS-Ereignisses um 57,8% geringer als im Vergleichsarm.

#### *Progressionsfreies Überleben*

56% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 59% der Patienten im SOCT-Arm der Studie ZUMA-7 hatten eine Progression oder verstarben. Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel wurde deutlich (HR [95%-KI]: 0,506 [0,383; 0,669];  $p<0,0001$ ): Das mediane PFS im Axi-Cel-Arm betrug mit 14,7 Monaten fast das Vierfache des medianen PFS im SOCT-Arm (3,7 Monate). Das Risiko, eine Progression zu erleiden oder zu versterben, war unter der Behandlung mit Axi-Cel gegenüber der SOCT um 49,4% reduziert.

### *Objektives Ansprechen*

Ein ORR hatten 83% der Patienten im Axi-Cel-Arm der Studie ZUMA-7 und 45% der Patienten im Vergleichsarm. Es lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel erkennen (Relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 1,85 [1,55; 2,21] <0,0001).

### *Vollständiges Ansprechen*

Ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) auf die Behandlung hatten 61% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 34% der Patienten im SOCT-Arm im Studienverlauf der ZUMA-7. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (RR [95%-KI]: 1,79 [1,42; 2,27] <0,0001) im Vergleich zur SOCT.

### *Symptomatik anhand EQ-5D-5L VAS*

Eine anhaltende Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um 15 Punkte zeigte sich im Studienverlauf der ZUMA-7 für 16% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 9% der Patienten im SOCT-Arm. Die mediane Zeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht, jedoch zeigt sich ein numerischer Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 1,63 [0,83; 3,22]; p=0,1585).

### *Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)*

Der Anteil an Patienten mit anhaltender Verbesserung war in den meisten Skalen zur Erhebung der Symptomatik nach der Therapie mit Axi-Cel höher als im Vergleichsarm der ZUMA-7. Hinsichtlich des Symptoms Dyspnoe wurde ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95%-KI]: 2,59 [1,27; 5,29], p=0,0060) für Axi-Cel deutlich. Die mediane Zeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

### *Fazit zur Endpunktkategorie Morbidität*

Ein frühes Rezidiv nach einer Zweitlinientherapie bedeutet für Patienten mit r/r DLBCL meist eine besonders schlechte Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf. Die betroffenen Patienten kommen in den meisten Fällen für eine weitere kurative Therapieoption nicht mehr infrage. Ein Herausögern des EFS und des PFS ist folglich von großer Relevanz für die betroffenen Patienten. Die Daten der Studie ZUMA-7 zeigen sowohl eine statistisch signifikante Verlängerung des EFS um mehr als das Vierfache gegenüber der Vergleichstherapie (10,8 vs. 2,3 Monate), als auch eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS um fast das Vierfache (14,7 vs. 3,7 Monate). Auch im Hinblick auf ein objektives und ein vollständiges Ansprechen auf die jeweilige Therapie wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten im Axi-Cel-Arm deutlich, der einen wichtigen prognostischen Marker darstellt. Fast alle Patienten (94%), die für den Axi-Cel-Arm randomisiert wurden, erhielten auch letztendlich die Infusion mit Axi-Cel. Im SOCT-Arm erhielten im Anschluss an die Induktions-Chemotherapie nur 36% der Patienten eine Hochdosis-Chemotherapie mit folgender ASCT aufgrund fehlenden Ansprechens, Abbruch der Induktions-Chemotherapie oder Krankheitsprogression. Dieses Ergebnis deckt sich mit bisherigen Daten, insbesondere für Patienten mit primär refraktärer Erkrankung und frühem Rezidiv und für Patienten, die zuvor Rituximab erhalten haben. Bislang lässt sich das Ansprechen auf eine Induktions-Chemotherapie im Vorfeld kaum abschätzen. In der Studie ZUMA-7 erhielten letztlich auch 57% aller behandelten Patienten aus dem SOCT-Arm nachfolgend eine Therapie mit Chimärer

Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zellen. Ein Wechsel zwischen den Therapiearmen war im Protokoll nicht vorgesehen und zeigt, dass es in der Zweitlinie zur Behandlung von Patienten mit r/r DLBCL einen sehr hohen Bedarf für alternative kurative Therapiemöglichkeiten gibt. Insgesamt erhielten mit 71% im SOCT-Arm deutlich mehr Patienten eine Folgetherapie als im Axi-Cel-Arm (41%). Eine Übersicht über die verschiedenen Folgetherapien findet sich in Anhang 4-G. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Studie ZUMA-7, dass der Einsatz von Axi-Cel zu einer Verlängerung des EFS und einer Verbesserung des Ansprechens führt, ohne die Risiken einer vorhergehenden Induktions-Chemotherapie.

Positive Effekte der Therapie mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT wurden auch hinsichtlich der Symptomatik erkennbar. Im Studienverlauf zeigten sich eine anhaltende Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um 15 Punkte für 16% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 12% der Patienten im SOCT-Arm und ein numerischer Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel. Auch die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 ergaben bei der Auswertung einen höheren Anteil an Patienten mit anhaltender Verbesserung gegenüber der Vergleichstherapie. Bezüglich der Skala Dyspnoe wurde sogar ein statistisch signifikanter Vorteil für Axi-Cel deutlich. Wenngleich die Plots der kumulativen Inzidenzfunktionen der Symptomskalen zu Beginn der Therapie für Axi-Cel schlechter ausfallen als für die SOCT, so zeigt sich doch konsistent für fast alle Symptome etwa einen Monat nach Randomisierung ein drastischer Anstieg des Anteils an Patienten mit anhaltender Verbesserung im Axi-Cel-Arm. Die Symptome sind nach der Behandlung mit Axi-Cel initial zwar stärker als bei der SOCT, jedoch erholen sich die Patienten schneller als die Patienten des Vergleichsarms. Die Behandlung mit Axi-Cel ist insgesamt kürzer, da in der Regel nach einer Lymphodepletion über fünf Tage innerhalb von sieben Tagen eine einmalige Infusion erfolgt. Die Patienten im Vergleichsarm erhalten hingegen zwei bis drei Zyklen einer Induktions-Chemotherapie im Abstand von jeweils zwei bis drei Wochen, daraufhin eine Hochdosis-Chemotherapie und anschließend eine ASCT. Der Therapiezeitraum mit verschiedenen Interventionen und den jeweiligen charakteristischen Symptomen ist für diese Patienten also deutlich länger und somit auch die physische und psychische Belastung. Den kurzzeitig starken Symptomen der Therapie mit Axi-Cel stehen die eindeutigen Vorteile in Bezug auf EFS und PFS sowie im Ansprechen auf die Therapie gegenüber.

In der Gesamtschau ergibt sich in der Endpunktkategorie **Morbidität** für erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind, aufgrund einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine langfristige Freiheit von schweren bzw. schwerwiegenden Symptomen bzw. Folgekomplikationen und Nebenwirkungen ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitszustand)***

Mit Ausnahme der Skala kognitive Funktion war der Anteil an Patienten mit anhaltender Verbesserung im Axi-Cel-Arm höher als im SOCT-Arm. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde für keine der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erreicht.

Für die Endpunktkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich somit **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** für erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind.

### ***Sicherheit***

Hinsichtlich der Sicherheit konnten in der Studie ZUMA-7 sowohl negative als auch positive Effekte durch die Behandlung mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT beobachtet werden. Bei allen Patienten trat im Studienverlauf unabhängig vom Studienarm mindestens ein UE auf. UE der Grade  $\geq 3$  hatten 91% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 83% im SOCT-Arm. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,09 [1,01; 1,19]; 0,0320). 66% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 78% im SOCT-Arm hatten behandlungsassoziierte UE der Grade  $\geq 3$ . Dabei war der Behandlungsunterschied statistisch signifikant zugunsten von Axi-Cel (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,84 [0,74; 0,97]; 0,0142).

Innerhalb der UE von speziellem Interesse zeigen sich signifikante Effekte zuungunsten von Axi-Cel in Bezug auf neurologische Ereignisse (Neurologische Ereignisse: RR: 3,05 [2,20; 4,25];  $<0,0001$ ; Neurologische Ereignisse Grade  $\geq 3$ : RR: 35,58 [4,93; 256,52]; 0,0004 und schwerwiegende neurologische Ereignisse RR: 33,60 [4,65; 242,65]; 0,0005) und Infektionen (RR: 1,42 [1,07; 1,87]; 0,0142). Dem gegenüber steht ein statistisch signifikanter Vorteil bei schwerwiegenden Zytopenien, die 18% der Patienten im SOCT-Arm erfuhren im Vergleich zu 7% im Axi-Cel-Arm (RR: 0,38 [0,20; 0,72]; 0,0029). Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) wurde im SOCT-Arm nicht erhoben. Unter Axi-Cel trat CRS bei 157 Patienten (92%) auf. Die häufigsten PT in Bezug auf schwerwiegende neurologische Ereignisse waren Enzephalopathie, Aphasie und Verwirrheitszustand. Die häufigsten PT in Bezug auf schwerwiegendes CRS waren Fieber, Hypotonie und Hypoxie. Aufgeschlüsselt nach SOC/PT zeigen sich bei den häufigen UE der Grade  $\geq 3$  statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Axi-Cel hinsichtlich der PT Neutropenie, Fieber, Enzephalopathie, Aphasie, Verwirrheitszustand und Hypotonie und der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Gefäßerkrankungen. Statistisch signifikante Vorteile durch die Therapie mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT erfahren die Patienten hinsichtlich der PT Thrombozytopenie, febrile Neutropenie und Thrombozytenzahl vermindert und der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

### Fazit zur Endpunktkategorie Sicherheit

Das in der Studie ZUMA-7 beobachtete Sicherheitsprofil der Behandlung mit Axi-Cel entspricht den mit einer Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie einhergehenden bekannten Nebenwirkungen. Zu den charakteristischen UE gehören insbesondere das CRS sowie neurologische Ereignisse. Ein CRS trat bei 92% der Patienten des Axi-Cel-Studienarms auf, davon 6% mit einem Grad  $\geq 3$ . Die Symptome, die von Fieber, Kopfschmerzen und Schwindel über Muskel- und Gelenkschmerzen bis hin zu einer unkontrollierten systemischen Entzündungsreaktion reichen können, traten im Median innerhalb von drei Tagen auf, waren im Studienverlauf der ZUMA-7 gut behandelbar und klangen im Median nach sieben Tagen ab. Neurologische Ereignisse traten bei 61% der Patienten im Axi-Cel-Arm auf, 21% der Patienten hatten neurologische Ereignisse der Grade  $\geq 3$  und 20% schwerwiegende neurologische Ereignisse. Diese Ereignisse traten im Median nach sieben Tagen auf, waren in der Regel gut therapierbar und konnten in den meisten Fällen innerhalb von im Median 8,5 Tagen behoben werden. Ereignisse, die vermutlich entweder mit einem CRS oder mit neurologischen Ereignissen in Zusammenhang stehen, sind in der Studie ZUMA-7 auch bei den häufigen UE Grad  $\geq 3$  und bei den schwerwiegenden UE (SUE) unter der Therapie mit Axi-Cel zu beobachten. Zu berücksichtigen ist, dass seit der 2018 erfolgten Erstzulassung von Axi-Cel in den behandelnden Kliniken zunehmend Erfahrungen gesammelt und dadurch wesentliche Fortschritte beim Management der charakteristischen UE erzielt worden sind. Umfangreiche Maßnahmen zur Qualitätssicherung wurden mittlerweile etabliert, die gewährleisten, dass Axi-Cel nur in Kliniken angewendet wird, die für ein entsprechendes Nebenwirkungsmanagement ausgerüstet sind. Auch in der Fachinformation wird ausdrücklich auf das mögliche Auftreten eines CRS und neurologischer Ereignisse, die notwendige Überwachung der Patienten und das Management eines CRS mit Tocilizumab hingewiesen. Zudem zeigt sich in der Studie ZUMA-7, dass die erwartbaren und bekannten UE der Axi-Cel-Therapie die Lebensqualität der Patienten nicht nachhaltig beeinflussen.

Außerdem stehen den negativen Effekten statistisch signifikante Vorteile der Behandlung mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT gegenüber hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, dem PT febrile Neutropenie, sowie bei schwerwiegenden Zytopenien. Ein statistisch signifikanter Vorteil bei Thrombozytopenien äußert sich durch die PT Thrombozytopenie und Thrombozytenzahl vermindert.

Es zeigen sich insgesamt sowohl negative als auch positive Effekte durch die Therapie mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT. Für die Endpunktkategorie **Sicherheit** ergibt sich somit **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** für erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind.

***Erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und die für eine HDT nicht geeignet sind***

*Gesamtüberleben*

Ergebnisse aus der Studie ALYCANTE bestätigen die Ergebnisse aus der Studie ZUMA-7. Das mediane OS wurde in der Studie ALYCANTE zum Datenschnitt am 19. Januar 2023 nicht erreicht. Zu diesem Zeitpunkt waren 19,4% der Patienten verstorben.

*Ereignisfreies Überleben*

Ein EFS-Ereignis erfuhren in der Studie ALYCANTE bis zum Datenschnitt 50,7% der Patienten. Im Median betrug das EFS 12,3 Monate. Diese Ergebnisse sind konsistent mit der Studie ZUMA-7.

*Progressionsfreies Überleben*

Bis zum Datenschnitt hatten 45,2% der Patienten eine Progression oder verstarben. Das mediane PFS betrug 11,8 Monate. Damit bestätigen die Ergebnisse der Studie ALYCANTE die der Studie ZUMA-7.

*Objektives Ansprechen*

Die Ergebnisse zum objektiven Ansprechen aus der Studie ALYCANTE bestätigen die Ergebnisse aus der Studie ZUMA-7. Drei Monate nach einer Infusion mit Axi-Cel zeigten 90,3% (95%-KI [80,1; 96,4]) der Patienten ein ORR.

*Vollständiges metabolisches Ansprechen*

Die Daten der Studie ALYCANTE bestätigen die Ergebnisse der Studie ZUMA-7 zum CR. In der Studie ALYCANTE zeigten 79% (95%-KI [66,80; 88,30]) der Patienten, die Axi-Cel erhalten haben, ein CR. Neben dem CR wurde auch das vollständige metabolische Ansprechen (Complete Metabolic Response, CMR) anhand 18F-Fluordesoxyglukose Positronenemissionstomografie + Computertomografie (FDG PET/CT) analysiert. Dabei konnte bei 71% (95%-KI [58,05; 81,80]; gemäß Prüfarzt) bzw. 66,1% (95%-KI [52,99; 77,67]; gemäß Zentralbeurteilung) der Patienten ein CMR festgestellt werden.

*Sicherheit*

Die Ergebnisse aus der Studie ALYCANTE zu Gesamtraten UE sowie UE der Grade  $\geq 3$  sind konsistent zu denen aus der Studie ZUMA-7. Bei 100% bzw. 95,2% der Patienten, welche in der Studie ALYCANTE Axi-Cel erhielten, traten UE jeglichen Grades bzw. UE der Grade  $\geq 3$  auf.

*Fazit zu den Ergebnissen der Studie ALYCANTE*

Die Ergebnisse der Studie ALYCANTE decken sich mit den Daten der ZUMA-7 Studie und zeigen ein insgesamt sehr gutes Ansprechen der Patienten auf die Behandlung mit Axi-Cel (ORR: 90,3%; CR: 79%; CMR: 71%; durch den Prüfarzt erhoben). Die bisherigen Ergebnisse der ersten 62 Patienten, die im Rahmen der ALYCANTE-Studie eine Infusion mit Axi-Cel

erhalten haben, geben einen Hinweis darauf, dass eine deutliche Verbesserung der Versorgungsrealität von Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT nicht geeignet sind, herbeigeführt werden kann. Bisher litten diese Patienten unter einer besonders schlechten Prognose, da sie zur bislang einzigen kurativen Therapieoption in der Zweitlinie, der Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation, SCT), keinen Zugang hatten und lediglich experimentelle oder palliative Therapieansätze zur Verfügung standen. Seit der Zulassung von Axi-Cel kann nun auch diesen Patienten eine kurative Therapie in der Zweitlinie geboten werden.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Für Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren, sind die kurativen Therapieoptionen begrenzt. In den letzten fast 30 Jahren bestand die Standardtherapie für die Patienten aus einer Induktionstherapie gefolgt von einer HDT mit anschließender ASCT. Diese Therapie kann jedoch nur Patienten angeboten werden, die für eine HDT geeignet sind, was laut allgemeinen Schätzungen nur auf 50% der Patienten zutrifft. Mit Axi-Cel steht eine innovative Therapie zur Verfügung, die für Patienten mit r/r DLBCL, die für eine HDT geeignet sind, erstmals im Vergleich zu der bisherigen Standardtherapie zu einem verlängerten OS, EFS und PFS und hohen Ansprechraten führt, ohne dass die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt wird. Die Auswertungen der Studie ZUMA-7 zeigen klinisch relevante Vorteile von Axi-Cel bezüglich der Ansprechrate, des EFS und PFS, deren Ausmaß als erheblich eingestuft werden kann. Für Symptomatik und OS zeigt sich ein Anhaltspunkt bzw. Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie. Die Ergebnisse zu OS, EFS, PFS sowie Ansprechen der Studie ALYCANTE unterstützen die Daten der Studie ZUMA-7 und zeigen analoge Ergebnisse für Patienten mit r/r DLBCL, die nicht für eine HDT geeignet sind, aber aufgrund ihres Alters und milder Komorbiditäten durchaus für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen. Die Versorgungsrealität dieser Patienten hat sich durch die Zulassung von Axi-Cel in der Zweitlinie des DLBCL deutlich verbessert. Auf Grundlage der Studie ALYCANTE ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten, die in der Zweitlinie für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und nicht für eine HDT geeignet sind.

Der Wirkmechanismus von Axi-Cel ist unabhängig von der Sensitivität des Patienten auf eine Chemotherapie. Diese Sensitivität ist vor Therapiebeginn kaum abschätzbar. Die Behandlung mit Axi-Cel stellt eine potenziell kurative Therapieoption dar, die diese Unsicherheit umgeht und von der somit auch Patienten profitieren, die aufgrund fehlenden Ansprechens auf die Induktions-Chemotherapie letztendlich keine SCT erhalten könnten.

Den klaren Vorteilen einer Therapie mit Axi-Cel für Patienten mit r/r DLBCL und HGBL hinsichtlich Mortalität und Morbidität stehen negative Effekte bezüglich der Verträglichkeit gegenüber. In der Studie ZUMA-7 sowie in der Studie ALYCANTE zeigten sich bereits bekannte und für eine CAR-T-Zelltherapie charakteristische, früh auftretende und in der Regel

reversible Nebenwirkungen. In anderen Anwendungsgebieten, in denen CAR-T-Zelltherapien bereits seit mehreren Jahren zugelassen sind, konnte bereits umfangreiche Erfahrung im Management dieser Nebenwirkungen gesammelt werden und die Behandlung mit CAR-T-Zellen stellt mittlerweile eine gut etablierte Therapieoption dar.

Zudem zeigte sich im Studienverlauf der ZUMA-7 anhand der erhobenen Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten deutlich, dass die Belastung durch die Behandlung mit Axi-Cel zwar zu Beginn sehr hoch ist, sich die Patienten aber im Vergleich zur SOCT schneller erholen und rasch sogar eine stärkere Verbesserung verzeichnen als die Patienten im Vergleichsarm.

In der Gesamtschau stellen die von einer CAR-T-Zelltherapie zu erwartenden Nebenwirkungen den Zusatznutzen von Axi-Cel hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte nicht infrage. Somit kann für Axi-Cel für Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren, für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und für eine HDT geeignet sind, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren, für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und für eine HDT nicht geeignet sind, ist der potenzielle Nutzen einer Axi-Cel Behandlung in der Zweitlinie sogar noch größer. Sie besitzen eine besonders schlechte Prognose, weil ihnen der Zugang zur SCT, der bisher einzigen kurativen Therapieoption in der Zweitlinie, verwehrt bleibt. Für diese Patientengruppe liegen Ergebnisse der einarmigen Studie ALYCANTE vor, auf deren Basis ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet wird.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Das vorliegende Dossier dient der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axi-Cel bei erwachsenen Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

#### **Patientenpopulation**

Die gemäß Indikation zugelassene Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser refraktär sind [1].

#### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist eine gegen B-Lymphozyten-Antigen CD19 gerichtete Immuntherapie mit genetisch modifizierten autologen T-Zellen. Gemäß Fachinformation wird dem Patienten nach einer Lymphodepletion (500 mg/m<sup>2</sup> intravenös [i.v.] Cyclophosphamid und

30 mg/m<sup>2</sup> i.v. Fludarabin über drei Tage) eine Einzeldosis von 2x10<sup>6</sup> CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro Kilogramm (kg) Körpergewicht (ab einem Gewicht von 100 kg max. 2x10<sup>8</sup> CAR-positive, lebensfähige T-Zellen) verabreicht [1].

### Vergleichstherapie

Der G-BA legte in einem Beratungsgespräch am 10. März 2023 (Vorgangsnummer 2022-B-340) die folgende zVT fest [2]:

- a) Erwachsene mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind:

Induktionstherapie nach ärztlicher Maßgabe gefolgt von einer HDT mit ASCT oder alloSCT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

- b) Erwachsene mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren und für eine HDT nicht geeignet sind:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Mit dem Schreiben vom 01. Juni 2023 hat der G-BA Gilead Sciences über eine Änderung der zVT aufgrund des Urteils des Bundessozialgerichts (BSG) vom 22. Februar 2023 (Aktenzeichen D 3 KR 14/21 R) informiert [3]. Als zVT für Erwachsene mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind, wurde in diesem Schreiben eine Induktionstherapie mit MINE (Mesna + Ifosfamid + Mitoxantron + Etoposid) gefolgt von einer HDT mit ASCT oder alloSCT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie festgelegt. Die Konsequenzen des BSG-Urteils im Rahmen der Nutzenbewertung sind aktuell allerdings noch in Diskussion [4].

Die zuvor im Rahmen der Beratung vom 10. März 2023 (Vorgangsnummer 2022-B-340) benannten Induktionstherapien entsprechen den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie, die eine intensive platinhaltige Induktionstherapie in Kombination mit dem Cluster of Differentiation (CD)-20 Antikörper Rituximab vorsieht (z. B. R-GDP, Rituximab + Dexamethason + Cytarabin [High-Dose Ara-C] + Cisplatin [Platinol] [R-DHAP], Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid [R-ICE]). Gilead Sciences folgt den Empfehlungen der S3-Leitlinie. Die im Änderungsschreiben zur zVT benannte Induktionstherapie MINE entspricht auch nach Ansicht des G-BA nicht der deutschen Versorgungsrealität und wird im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt [4].

### Endpunkte

Folgende Endpunktkategorien werden als patientenrelevant eingestuft und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität
- Morbidität

- HRQoL
- Sicherheit

### Studientypen

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen für erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser refraktär sind und für eine HDT geeignet sind, Ergebnisse aus der randomisierten, multizentrischen und kontrollierten Phase III-Studie ZUMA-7 vor. Für erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser refraktär sind und für eine HDT nicht geeignet sind, liegen Ergebnisse aus der offenen multizentrischen Phase II-Studie ALYCANTE vor.

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

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

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

Aus der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung ergeben sich die nachfolgend dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien, die getrennt für die Suche nach RCT und für die Suche nach weiteren Untersuchungen angegeben werden:

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
1	<b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.	Andere Erkrankungen Tierexperimentelle Studien Gesunde Probanden
2	<b>Intervention</b>	Behandlung mit Axi-Cel gemäß Fachinformation	Behandlung mit Axi-Cel abweichend von der Fachinformation Andere Interventionen
3	<b>Vergleichstherapie</b>	<p>a) Erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind: Induktionstherapie nach ärztlicher Maßgabe gefolgt von einer HDT mit ASCT oder alloSCT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</p> <p>b) Erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT <u>nicht</u> geeignet sind: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p>	Andere Interventionen
4	<b>Endpunkte</b>	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit verwendet werden kann	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit verwendet werden kann
5	<b>Studientyp</b>	RCT	Nicht RCT
6	<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung	

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
7	<b>Publikationstyp</b>	Vollpublikation Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) Review-Artikel Case Reports Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden <sup>a</sup>
<p>a: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert wurden.</p> <p>alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel;  CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
1	<b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.	Andere Erkrankungen Tierexperimentelle Studien Gesunde Probanden
2	<b>Intervention</b>	Behandlung mit Axi-Cel gemäß Fachinformation	Behandlung mit Axi-Cel abweichend von der Fachinformation Andere Interventionen

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
3	Vergleichstherapie	<p>a) Erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind: Induktionstherapie nach ärztlicher Maßgabe gefolgt von einer HDT mit ASCT oder alloSCT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</p> <p>b) Erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT <u>nicht</u> geeignet sind: Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p>	Andere Interventionen
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit verwendet werden kann	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit verwendet werden kann
5	Studientyp	Interventionsstudien	Nicht-interventionelle Studien Retrospektive Studien Fallberichte Tierstudien/in vitro Studien
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Publikationstyp	Vollpublikation Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) Review-Artikel Case Reports Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden <sup>a</sup>
<p>a: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert wurden.</p> <p>alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Es wird eine bibliografische Literaturrecherche nach Studien für den Wirkstoff Axi-Cel zu der oben genannten Fragestellung in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) und Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie in der Cochrane Library durchgeführt.

In jeder Datenbank wird nach Axi-Cel gesucht. Aufgrund der geringen Anzahl an Treffern wird auf die Verwendung eines Indikationsblocks verzichtet. Die Identifikation geeigneter Publikationen wird mittels Review durch zwei Gutachter anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien sichergestellt. Es wird getrennt nach RCT (siehe Tabelle 4-3) sowie nach weiteren Untersuchungen (Tabelle 4-4) gesucht.

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

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, [---

\*Axicabtagen-Ciloleucel \(Yescarta®\)\*](https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-</a></p></div><div data-bbox=)

informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Suche nach RCT bzw. nach weiteren Untersuchungen zu oben genannter Fragestellung wird entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, Europäische Union (European Union, EU) Clinical Trials Register (EU-CTR) und über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) Search Portal durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen werden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es werden keine generellen Einschränkungen bei der Suche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Zusätzlich wird in den Studienergebnisdatenbanken Clinical Data der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) und im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) gezielt nach Studien gesucht, die bei der Literaturrecherche oder der Studienregistersuche identifiziert wurden (Abschnitt 4.3.1.1.3).

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

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf der Webseite des G-BA wird unter den Nutzenbewertungen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V (Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]-Nutzenbewertungen, G-BA-Beschlüsse, Tragende Gründe, Zusammenfassende Dokumentationen) gezielt nach Studien gesucht, die bei der Literaturrecherche oder der Studienregistersuche identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Suchen werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 (für die Suche nach RCT) bzw. Abschnitt 4.3.2.3.1.4 (für die Suche nach weiteren Untersuchungen) dargestellt.

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

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie*

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

*das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen werden in einem ersten Schritt um etwaige Dubletten bereinigt. Die folgende Selektion der Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Registersuche (Titel und/oder Abstracts der gefundenen Publikationen bzw. die Registereinträge) erfolgt von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung werden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst. Die in der Selektion aus der bibliografischen Literaturrecherche als „möglicherweise relevant“ bzw. als anhand von Titel/Abstract „nicht abschließend zu bewerten“ eingeschätzten Publikationen werden im Volltext gesichtet und anschließend erneut nach den in Abschnitt 4.2.2 benannten Kriterien beurteilt.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt zunächst auf Studienebene und anschließend getrennt für jeden Endpunkt. Als Grundlage dafür dienen die Fragestellungen und Kriterien in Anhang 4-F. Im Folgenden wird die für RCT relevante Methodik beschrieben.

### **Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene**

Auf Studienebene werden entsprechend der Dossievorlage (insbesondere Anhang 4-F) die folgenden relevanten Informationen extrahiert und bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

### **Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene**

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage (insbesondere Anhang 4-F) geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Neben der Evidenz aus randomisierten Studien, werden auch Daten von weiteren Untersuchungen zur Nutzenbewertung herangezogen. Sie gelten aufgrund des offenen Studiendesigns grundsätzlich als hoch verzerrt. Bei nicht randomisierten Studien wird per se von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen, weshalb auf eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte verzichtet wurde.

Grundlage für die Extraktion der Informationen zur Beurteilung der Verzerrungsaspekte ist im Falle der Studien des pU der Studienbericht.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Es wurden zwei Studien identifiziert, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten. Hierbei handelt es sich um die randomisierte, multizentrische und kontrollierte Phase III-Studie ZUMA-7 und die offene, multizentrische und einarmige Phase II-Studie ALYCANTE. Das Design und die Methodik beider Studien werden in Abschnitt 4.3.1 und Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

(CONSORT)-Statements. Für alle Studien werden gemäß Dossievorlage die CONSORT-Statements in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

#### **Patientencharakteristika**

In der relevanten Studie ZUMA-7 zum zu bewertenden Arzneimittel werden die Patienten anhand der folgenden demografischen und allgemeinen Patientencharakteristika sowie Krankheitscharakteristika beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Abstammung
- Land
- Geografische Region
- Größe

- Gewicht
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- Ansprechen auf Erstlinientherapie
- Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index, sAAIPI) zum Screeningzeitpunkt
- Art der Erkrankung
- Molekularer Subtyp
- Erkrankungsstadium
- Prognostische Marker
- CD19-positiv
- CD19-H-Score
- Vorhandensein von B-Symptomatik
- S (Beteiligung der Milz)
- E (extranodale Erkrankung)
- X (große Tumormasse)
- Beteiligung des Knochenmarks
- Anzahl vorangegangener Therapielinien

Entsprechende Daten werden ebenfalls für die Studie ALYCANTE erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Ausschlussgrund für eine ASCT
- ECOG-PS
- Internationaler prognostischer Index (IPI)
- Erkrankungsstadium
- Lactat-Dehydrogenase (LDH)-Status
- Ansprechen auf Erstlinientherapie
- Brückentherapie
- Art der Erkrankung zum Zeitpunkt der CAR-T-Zell Infusion
- Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der CAR-T-Zell Infusion

## Patientenrelevante Endpunkte

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

### *Mortalität*

- OS

### *Morbidität*

- EFS
- PFS
- ORR
- Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)
- CMR
- Symptomatik anhand EQ-5D-5L VAS
- Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitszustand)*

### *Sicherheit*

- Unerwünschte Ereignisse (UE) inkl. UE von speziellem Interesse
- SUE
- Häufige (S)UE nach Systemorganklasse SOC und PT

## Mortalität

### ***Gesamtüberleben (OS)***

Das OS ist definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache. Für Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Für Patienten, die nach dem Cut-Off-Datum noch am Leben oder verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum Cut-Off-Datum zensiert.

Die Gesamtmortalität ist per Definition ein patientenrelevanter Endpunkt. Es ist von grundlegender Bedeutung, ob und wie lange ein Patient durch die erhaltene Therapie überlebt. Dies bestätigt auch der G-BA in der Verfahrensordnung (VerfO) sowie im Rahmen des Beratungsgesprächs 2020-B-240 [5, 6]. Die Operationalisierung als Tod jeglicher Ursache

wurde gewählt, um einen Selektionsbias aufgrund des Ausschlusses bestimmter Todesfälle auf Basis von vermuteter Kausalität zu vermeiden.

## Morbidität

### *Ereignisfreies Überleben (EFS)*

Das EFS ist in der Studie ZUMA-7 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem frühesten Zeitpunkt einer Krankheitsprogression gemäß Lugano-Klassifikation [7], dem Beginn einer neuen Lymphomtherapie oder dem Tod jeglicher Ursache. Für Patienten mit nachgewiesenem partiellem Ansprechen (Partial Response, PR) oder CR, die eine neue Lymphomtherapie (einschließlich Bestrahlung, mit Ausnahme einer Ganzkörperbestrahlung [Total Body Irradiation, TBI]) ohne dokumentierte Krankheitsprogression beginnen, wird das EFS als Zeit zwischen Randomisierung und letzter auswertbarer Krankheitsbeurteilung vor Beginn der neuen Therapie definiert. Für Patienten, bei denen ein bestes Ansprechen mit stabilem Erkrankungszustand (Stable Disease, SD) festgestellt wird und die eine neue Lymphomtherapie (einschließlich Bestrahlung, mit Ausnahme einer TBI) ohne dokumentierte Krankheitsprogression beginnen, wird das EFS als Zeit zwischen Randomisierung und der ersten Feststellung des SD vor Beginn der neuen Therapie definiert. Bei Beginn einer neuen Lymphomtherapie (einschließlich Bestrahlung, mit Ausnahme einer TBI) ohne vorherige Krankheitsbeurteilung wird für den Patienten der Ereigniszeitpunkt des EFS mit dem Randomisierungsdatum gleichgesetzt. Für Patienten, die bis einschließlich Tag 150 nach Randomisierung ein bestes Ansprechen mit SD zeigen, wird ein EFS Ereignis angenommen. Das EFS wird in diesem Fall definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und der ersten Feststellung einer SD bis hin zur abschließenden Krankheitsbeurteilung an Tag 150.

Für die Behandlung von Patienten mit r/r DLBCL besteht auch in der Zweitlinie ein kurativer Therapieanspruch. Im Fall eines Behandlungserfolgs haben die Patienten eine gute Aussicht auf Heilung ihrer lebensbedrohlichen Erkrankung [8]. Ein Versagen der Behandlung im Sinne eines Progress der Erkrankung oder fehlenden Ansprechens auf eine Induktions-Chemotherapie, wie es häufig bei einem Intervall von unter 12 Monaten zwischen Primärdiagnose und Rezidiv der Fall ist, geht hingegen mit einer erheblichen Verschlechterung der Prognose einher und bedeutet für viele Patienten in dieser Therapielinie bereits den Übertritt von einem kurativen zu einem palliativen Therapiekonzept [9]. Insofern ist es von größter Bedeutung, alle Umstände, die auf ein Scheitern der Therapie hindeuten, zu erfassen. Das EFS ist in der Lage, ein solches Fehlschlagen der Therapie abzubilden und wird daher in der vorliegenden Studie als primärer Endpunkt geführt.

Operationalisiert werden im EFS verschiedene Ereignisse, die allesamt als patientenrelevant zu werten sind. Auch das OS ist Bestandteil des EFS und stellt zweifelsfrei den wichtigsten patientenrelevanten Endpunkt dar [5, 6]. Da die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel immer öfter anhand früher Datenschnitte stattfinden muss, wird zunehmend infrage gestellt, ob die Aussagekraft des OS zur Bewertung der Wirksamkeit und des Nutzens neuer Medikamente ausreichend ist [10]. Abhilfe kann hier die Betrachtung des OS unter Berücksichtigung weiterer Endpunkte schaffen, die in der Lage sind, den Erfolg oder Misserfolg einer Therapie früh abzubilden. Da die mediane Zeit bis zum Auftreten eines unter EFS erfassten Ereignisses

deutlich kürzer ist als beim OS, ermöglicht das EFS eine frühere Feststellung der Wirksamkeit und ist so in der Lage die Entwicklung neuer Behandlungen zu beschleunigen, was gerade für Hochrisikopatienten essenziell ist [11]. Das EFS verknüpft das OS mit dem PFS und dem Beginn einer neuen Lymphomtherapie, Ereignisse die überaus relevant für die Patienten sind, da sie mit einer großen psychischen wie auch physischen Belastung verbunden sind und sich somit unmittelbar auf die Lebensqualität auswirken [12]. Das frühe Auftreten eines Rezidivs oder das fehlende Ansprechen auf eine Induktions-Chemotherapie des DLBCL nach Zweitlinientherapie geht mit einer besonders schlechten Prognose einher und die betroffenen Patienten kommen in den meisten Fällen für eine weitere kurative Therapieoption nicht mehr infrage [9]. Insofern stellt eine Krankheitsprogression für die Patienten neben der physischen auch eine enorme psychische Belastung dar. Häufig sind sie zunächst überwältigt von der Diagnose und benötigen mehrere Stunden bis Tage, um diese schwerwiegende Veränderung in ihrem Leben zu realisieren und einzuordnen. Anschließend können einige oder auch alle der folgenden Gefühlszustände auftreten, wobei die Reihenfolge von Patient zu Patient variieren kann: Leugnung, Wut, Angst, Sorge, Hoffnung, Stress, Traurigkeit, Depression, Schuld, Einsamkeit und Dankbarkeit [13]. Der Beginn einer neuen Lymphomtherapie hat meist ganz konkrete Auswirkungen auf das körperliche Wohlbefinden der Patienten. Die bei onkologischen Erkrankungen zum Einsatz kommenden Chemotherapeutika weisen ein breites Nebenwirkungsspektrum auf und müssen darüber hinaus meist über einen längeren Zeitraum in mehreren Zyklen angewendet werden [9, 14, 15].

Da das EFS alle Ereignisse abbildet, die auf ein Fehlschlagen der kurativen Behandlung hindeuten, ist es in besonderem Maße als patientenrelevant zu werten. Für den Großteil der Patienten mit einem unter EFS subsumierten Ereignis bleibt nur der Wechsel von einem kurativen zu einem palliativen Therapiekonzept.

### ***Progressionsfreies Überleben (PFS)***

Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression, definiert nach der Lugano-Klassifikation [7] oder Tod jeglicher Ursache. Patienten in der Studie ZUMA-7, welche die Kriterien für eine Krankheitsprogression bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum nicht erfüllen, werden zum Tag ihrer letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung zensiert. Patienten, die eine weitere Lymphomtherapie (mit Ausnahme von Hochdosis-Chemotherapie, TBI für Hochdosis-Chemotherapie und ASCT während eines durch die Studienmedikation induzierten Ansprechens) ohne dokumentierte Krankheitsprogression erhalten, werden zum Tag ihrer letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung vor Beginn der neuen Therapie zensiert. Eine ASCT während eines Ansprechens des Patienten auf die Studienmedikation wird nicht als PFS-Ereignis gewertet. Patienten aus dem Axi-Cel-Arm, auf die dies zutrifft, werden zum Tag ihrer letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung vor der ASCT zensiert. Patienten aus dem Kontrollarm werden zum Tag ihrer letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung inkl. Beurteilungen nach der ASCT zensiert.

Für Patienten mit onkologischen Erkrankungen stellt nach der Erstdiagnose die Nachricht über ein erneutes Auftreten bzw. einen Progress der Krankheit einen weiteren einschneidenden und psychisch belastenden Schritt in ihrem Krankheitsverlauf dar. Eine Studie von

Herschbach *et al.* aus dem Jahr 2004 konnte zeigen, dass für Krebspatienten die Angst vor einem Progress die am häufigsten genannte Angst im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung darstellt [16]. In klinischen Studien misst das PFS den direkten Effekt der Behandlung auf den Krankheitsverlauf mit objektiven und quantitativen Methoden. PFS ist ein anerkannter Endpunkt für Zulassungsbehörden und klinische Fachgesellschaften [17-19]. Zudem wurde PFS durch das IQWiG in seinem Bericht „Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ als patientenrelevant anerkannt: „Bei der allo-SZT handelt es sich unabhängig von der Therapielinie, in der sie angewendet wird, um eine Behandlung mit kurativer Intention. Für Patientinnen und Patienten mit den vorliegenden Erkrankungen ist davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress nach einer allo-SZT eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als „diagnostischer Schock“ erlebt wird. Daher werden die Operationalisierungen ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevant betrachtet, sofern sie den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeuten. Die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft.“ [20].

Eine signifikante Verlängerung des Überlebens von Patienten ohne Verschlechterung der Erkrankung (PFS) mit akzeptablen Nebenwirkungen zeigt einen sowohl klinisch relevanten, als auch patientenrelevanten Nutzen hinsichtlich der Morbidität.

### **Objektive Ansprechrates (ORR)**

Die ORR ist in der Studie ZUMA-7 wie auch in der Studie ALYCANTE definiert als das Ereignis eines CR oder PR bzw. eines CMR oder eines partiellen metabolischen Ansprechens (Partial Metabolic Response, PMR) gemäß Lugano-Klassifikation [7]. Alle Patienten, die bis zum Cut-Off-Datum nicht die Kriterien eines objektiven Ansprechens erfüllen, werden als Non-Responder betrachtet. Für die Herleitung der ORR in beiden Studienarmen der Studie ZUMA-7 werden alle Untersuchungen von Randomisierung bis Krankheitsprogression nach Lugano-Klassifikation verwendet. Die Berechnung der ORR enthält alle Untersuchungen bis zu einem EFS Ereignis (inkl. aller Untersuchungen nach einer ASCT im Kontrollarm).

Das Ansprechen bzw. das Nicht-Ansprechen bei Patienten mit r/r DLBCL innerhalb von 12 Monaten nach erfolgter Erstlinientherapie hat einen hohen prognostischen Wert für den weiteren Krankheitsverlauf. Es besteht eine enge Verbindung zwischen dem Ansprechen einer onkologischen Erkrankung auf die Therapie und der Progression. Patienten mit einem Rezidiv innerhalb von 12 Monaten sprechen nur selten auf eine konventionelle Induktions-Chemotherapie an, die weiteren Therapieoptionen sind in der Regel palliativ. Auch für Patienten, die nicht für eine ASCT infrage kommen, sind die weiteren Therapiemöglichkeiten limitiert und meist palliativ [9]. Daher ist ein Ansprechen nicht nur von klinisch-therapeutischem Interesse, sondern hat auch einen enormen psychologischen Effekt auf die betroffenen Patienten und somit einen hohen Stellenwert. Auch Patienten, bei denen eine Krebserkrankung ohne belastende körperliche Symptome verläuft, leiden an psychischen Symptomen [12]. Ein vollständiges Ansprechen, welches im Rahmen des sekundären Endpunktes ORR erhoben wurde, ist gleichbedeutend mit der Abwesenheit einer

nachweisbaren Erkrankung. Patienten ohne Progress beurteilen ihre Lebensqualität im Vergleich zu Patienten mit Rezidiv insgesamt besser [21], wohingegen Patienten, die von ihrem Progress erfahren, häufig schockiert, wütend, traurig oder verängstigt reagieren [12]. Zudem stellen das Ansprechen und dessen Ausmaß einen der wichtigsten prognostischen Marker für ein Überleben dar und ermöglichen eine direkte Bewertung der Intervention. Auch ist die Entscheidung über eine eventuell zu erfolgende weitere Behandlung des Patienten von der Art des Ansprechens auf die Therapie abhängig [9, 22].

### ***Dauer des Ansprechens (DOR)***

Die DOR ist in der Studie ZUMA-7 definiert als die Zeit vom ersten objektiven Ansprechen bis zur Krankheitsprogression gemäß Lugano-Klassifikation oder zum Tod jeglicher Ursache. Es werden nur Patienten berücksichtigt, die ein objektives Ansprechen zeigen. Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum die Kriterien für eine Progression oder Tod jeglicher Ursache nicht erfüllen, werden zum Zeitpunkt ihrer letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung zensiert. Patienten, die eine neue Lymphomtherapie (mit Ausnahme von Hochdosis-Chemotherapie, Ganzkörperbestrahlung für Hochdosis-Chemotherapie und ASCT während eines durch die Studienmedikation induzierten Ansprechens) ohne dokumentierte Krankheitsprogression erhalten, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung vor der neuen Therapie zensiert. Für die Primäranalyse werden Patienten im Axi-Cel-Arm, die eine ASCT während therapieinduzierten Ansprechens erhalten, zum letzten Untersuchungszeitpunkt vor der ASCT zensiert. Patienten im Kontrollarm werden zum letzten erhobenen Untersuchungszeitpunkt zensiert, inklusive aller Untersuchungen nach erfolgter ASCT.

Die DOR ist gleichbedeutend mit einer krankheitsfreien Zeitspanne ohne Anzeichen und Symptome der Erkrankung. In dieser Zeit muss der Patient sich weder einer Chemotherapie mit den entsprechenden Nebenwirkungen unterziehen, noch sind Krankenhausaufenthalte zur Behandlung erforderlich. Zudem bedeutet das Auftreten eines Rezidivs nicht nur die Rückkehr körperlicher Symptome, sondern stellt auch eine psychische Belastung sowohl für den Patienten selbst als auch für dessen Angehörige dar [23, 24]. Der Endpunkt DOR wird daher als patientenrelevant betrachtet.

### ***Vollständiges metabolisches Ansprechen (CMR)***

Das CMR wird in der Studie ALYCANTE basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes sowie durch eine zentrale Bildgebungsprüfung gemäß Lugano-Klassifikation erhoben [7]. Patienten mit CMR werden in der Studie als Responder gewertet, jene mit PMR, SD/Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease, PD) oder fehlender Bewertung gelten als Non-Responder.

Wie bereits in der Endpunktbeschreibung zum ORR ausführlich dargestellt, handelt es sich beim Ansprechen um einen der wichtigsten prognostischen Marker für das Überleben der Patienten. Bei Patienten mit CMR lässt sich keine Erkrankung mehr nachweisen und mit einer Krankheitsprogression ist entsprechend nicht zu rechnen. Dies wirkt sich nicht nur äußerst positiv auf die psychische Gesundheit der Patienten aus, durch das Ausbleiben weiterer Therapien wird zudem die Lebensqualität allgemein deutlich verbessert [21].

## ***Symptomatik***

### *EQ-5D-5L VAS*

Anhand des Fragebogens und der Visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L beurteilen Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand selbst. Über die VAS kann der aktuelle Gesundheitszustand in einem Bereich von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) erfasst werden. Der zweite Teilbereich des Fragebogens dient der Beurteilung der fünf Dimensionen Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, die Fähigkeit, alltägliche Tätigkeiten durchzuführen, Schmerzen/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit. Der Fragebogen ist indikationsübergreifend validiert, in mehr als 100 Sprachen verfügbar und somit generisch im Rahmen klinischer Studien einsetzbar [25]. Der Gesundheitszustand und die daraus resultierende Lebensqualität sind für Patienten mit schweren Erkrankungen von großer Bedeutung und somit unmittelbar patientenrelevant. Die EQ-5D-5L VAS wurde entsprechend in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA berücksichtigt [26].

Im Verlauf der Studie ZUMA-7 wird der Fragebogen EQ-5D-5L inklusive VAS den Patienten zum Screening, zum Start der Chemotherapie (5 Tage vor der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. 5 Tage nach der Randomisierung im Vergleichsarm), am Tag der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. am Tag der SCT im Vergleichsarm, sowie an den Studientagen 50, 100 und 150 und zu den Monaten 9, 12, 15, 18, 21 und 24 im Rahmen des Langzeit Follow-up vorgelegt.

### *Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30*

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) wurde generisch zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Onkologie entwickelt und umfasst insgesamt 30 Fragen [27]. Häufig auftretende Symptome von Krebspatienten werden über sechs Symptomitems (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) und drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) abgefragt. Die weiteren Fragen verteilen sich auf fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion) und den globalen Gesundheitsstatus [28].

In der Studie ZUMA-7 wird die Symptomatik über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zum Screening, zum Start der Chemotherapie (5 Tage vor der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. 5 Tage nach der Randomisierung im Vergleichsarm), am Tag der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. am Tag der SCT im Vergleichsarm, sowie an den Studientagen 50, 100 und 150 und zu den Monaten 9, 12, 15, 18, 21 und 24 im Rahmen des Langzeit Follow-up erhoben.

Für die Bewertung des Therapieerfolgs ist neben den objektiven Parametern zu Mortalität und Morbidität, die durch den Arzt erhoben werden, auch das subjektive Befinden der Patienten ausschlaggebend. Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt anhand validierter Fragebögen, die von den Patienten selbst ausgefüllt werden und fester Bestandteil patientenberichteter Endpunkte (Patient Reported Outcome, PRO) sind. Der EORTC

QLQ-C30-Fragebogen ist in der Onkologie etabliert und wurde vom G-BA bereits in früheren Verfahren in verschiedenen onkologischen Indikationen regelhaft akzeptiert [26]. Neben der Symptomatik, die unmittelbar patientenrelevant ist, beinhaltet der EORTC QLQ-C30 als multidimensionales Konstrukt auch Fragen zur psychischen und sozialen Dimension. Diese sind für die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes ebenso wichtig wie krankheitsbedingte Funktionseinschränkungen. Zu dieser Bewertung kommt auch ein Beitrag aus der gesundheitspolitischen Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) zum Thema finanzieller und sozialer Folgen von Krebserkrankungen [29].

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen und globaler Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30)**

Die HRQoL wird mittels der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion) und dem globalen Gesundheitsstatus erhoben.

In der Studie ZUMA-7 wird der Fragebogen zum Screening, zum Start der Chemotherapie (5 Tage vor der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. 5 Tage nach der Randomisierung im Vergleichsarm), am Tag der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. am Tag der SCT im Vergleichsarm, sowie an den Studientagen 50, 100 und 150 und zu den Monaten 9, 12, 15, 18, 21 und 24 im Rahmen des Langzeit Follow-up erhoben.

Mithilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens kann neben der Symptomatik auch die HRQoL von Krebspatienten erfasst werden. Die Fragen befassen sich dabei unter anderem mit der physischen, kognitiven, emotionalen und Rollenfunktion der Patienten sowie ihrem allgemeinen Gesundheitszustand. Der Fragebogen ist in der Onkologie etabliert und wurde vom G-BA schon vielfach in früheren onkologischen Verfahren akzeptiert [26]. Die Lebensqualität von DLBCL-Patienten ist unmittelbar patientenrelevant.

### **Sicherheit**

Die Erfassung der UE im Rahmen einer Studie hat die Festlegung des Sicherheitsprofils und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels als Ziel. Die Patientenrelevanz wurde in einem G-BA-Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020-B-240) bestätigt [5].

Als UE gilt jedes unerwünschte medizinische Ereignis, welches ein Studienteilnehmer erlebt. Das Ereignis muss nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Die Definition von UE schließt die Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung ein. Eine Verschlechterung deutet darauf hin, dass sich diese hinsichtlich Schwere, Häufigkeit und/oder Dauer verstärkt hat oder mit einem schlechteren Ausgang verbunden ist. Eine bereits bestehende Erkrankung, die sich während der Studie nicht verschlechtert oder während der Studie einen medizinischen oder elektiven kosmetischen Eingriff erfordert, wird nicht als UE betrachtet. Die für die Verabreichung der Studienmedikation erforderliche Hospitalisierung und notwendige Vorsichtsmaßnahmen werden nicht als UE betrachtet.

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

- tödlich
- lebensbedrohlich (setzt den Patienten einem unmittelbaren Risiko zu versterben aus; bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das bei höherem Schweregrad hypothetisch zum Tod hätte führen können)
- erfordert stationären Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts
- resultiert in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit
- angeborene Anomalie/Geburtsfehler
- aus anderen medizinischen Gründen wichtiges schwerwiegendes Ereignis

In der Studie ZUMA-7 werden UE von Studieneinschluss (d. h. Randomisierung) bis Studientag 150 oder den Beginn einer neuen Lymphomtherapie erhoben. Die SUE werden vom Datum der beim Screening unterschriebenen Patienteninformation und Einwilligungserklärung bis Studientag 150 oder den Beginn einer neuen Lymphomtherapie erhoben.

Die UE werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.1 kodiert. Der Schweregrad der UE wird nach den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.03 erhoben. Ereignisse im Zusammenhang mit dem CRS werden sowohl als Syndrom mithilfe einer für CRS spezifischen Bewertungsskala [30] sowie mittels NCI-CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Individuelle Symptome im Zusammenhang mit CRS werden auch in herkömmlicher Weise als UE berichtet. Im Zusammenhang mit einer Leukapherese auftretende UE werden nach PT und Schweregrad klassifiziert. Alle UE werden anhand der MedDRA SOC sowie der PT und dem höchsten Schweregrad erfasst. Insgesamt wird die oben beschriebene Erhebung über MedDRA als hinreichend spezifisch und sensitiv für das Auftreten des jeweiligen UE angesehen.

Ferner werden für Gesamtraten UE jeglichen Grades, Grade  $\geq 3$  sowie SUE separat behandlungsassoziierte UE analysiert.

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

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

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

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

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Patienten der Studie ZUMA-7, welche in den SOCT-Arm randomisiert wurden, können nach Ermessen des Arztes in eine CAR-T Therapie wechseln, nachdem sie nicht auf die Behandlung angesprochen haben oder rezidivieren. Faktisch besteht also für diese Patienten die Möglichkeit eines Behandlungswechsels in den Axi-Cel Behandlungsarm. In der oben beschriebenen Analyse zum Gesamtüberleben werden Patienten gemäß des ITT-Prinzips ausgewertet, jedoch kann dadurch unter der Annahme, dass Axi-Cel einen Vorteil gegenüber SOCT hat, der wahre Behandlungseffekt unterschätzt werden [31].

Um den Einfluss des treatment-switchings auf den Behandlungseffekt einschätzen zu können und den wahren Behandlungseffekt für OS besser bewerten zu können, wird zudem die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse nach Rank-Preserving-Structural-Failure-Time (RPSFT)-Methode mit Rezensierung für Behandlungswechsler dargestellt [32-34].

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Subgruppenanalysen werden durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Effektmodifikationen gibt.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Zur Identifikation von Effektmodifikationen wird ein p-Wert der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe herangezogen. Bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen wird ab einem p-Wert von  $<0,05$  angenommen.

Die folgenden relevanten und präspezifizierten Subgruppenanalysen der Studie ZUMA-7 werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Alter ( $<65$  Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Nordamerika vs. Europa)
- ECOG-PS (0 vs. 1)
- Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach interaktivem Voice/Web Response System (IXRS) (primär refraktär vs. Rezidiv  $\leq 12$  Monate nach der Erstlinientherapie)
- sAAIPI nach IXRS (0-1 vs. 2-3)

- Art der Erkrankung gemäß Zentrallabor (DLBCL inkl. DLBCL nicht anderweitig klassifiziert [Not Otherwise Specified, NOS] vs. HGBL mit oder ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6 Translokation)

Die Subgruppen umfassen alle laut Verfo vorgeschriebenen, relevanten Subgruppen. Anstelle der durch die Verfo vorgeschriebenen Subgruppenmerkmale Länder und Zentren wird die Subgruppenanalyse nach Region dargestellt. Der Schweregrad der Erkrankung wird anhand des Subgruppenmerkmals ECOG-PS charakterisiert. Darüber hinaus werden für die Stratifizierungsmerkmale Ansprechen auf die Erstlinientherapie und sAAIPI Subgruppenanalysen vorgelegt. Für alle Subgruppenanalysen werden die im Studienprotokoll festgelegten Trennpunkte verwendet. Bei einer geringen Anzahl von Patienten in einer oder mehreren der Subgruppenkategorien werden Subgruppen zusammengelegt, wenn dies aus medizinischer Sicht sinnvoll ist.

Die Subgruppenanalysen werden entsprechend den Analysen der Gesamtpopulation, jedoch ohne Stratifizierung, durchgeführt. Für ergänzend dargestellte Endpunkte werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Aufgrund des einarmigen Designs wird in der Studie ALYCANTE auf Subgruppenanalysen verzichtet.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glennay AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, auf eine Beschreibung der Methodik wird daher verzichtet.

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

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

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

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

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

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ZUMA-7	ja	ja	laufend	Patienten-individuell Maximale Dauer von 5 Jahren für Patienten im Kontrollarm und von 15 Jahren für Patienten im Interventionsarm (inkl. Langzeit Follow-up)  Datenschnitt: 18. März 2021 (primäre Analyse)  Datenschnitt: 25. Januar 2023 (Finale OS-Analyse)	<u>Interventionsarm:</u> Konditionierende Chemotherapie über drei Tage mit Fludarabin (30 mg/m <sup>2</sup> /Tag) und Cyclophosphamid (500 mg/m <sup>2</sup> /Tag) gefolgt von einer Infusion mit Axi-Cel (2 x 10 <sup>6</sup> Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg)  <u>Kontrollarm:</u> Zweitlinien-Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes <ul style="list-style-type: none"> <li>• R-ICE</li> <li>• R-DHAP</li> <li>• R-ESHAP</li> <li>• R-GDP</li> </ul> Responder aus dem Kontrollarm werden mit Hochdosis-Chemotherapie und ASCT behandelt
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; mg: Milligramm; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + hoch dosiertes Cytarabin + Cisplatin; R-ESHAP: Rituximab + Etoposid + Methylprednisolon + Cytarabin + Cisplatin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Angaben in Tabelle 4-5 haben den Stand 03. April 2023.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Der Verlauf der am 03. April 2023 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 1 dokumentiert. Die Recherche ergab 189 Treffer, darunter waren 51 Duplikate. 135 Treffer wurden anhand des Titel-/Abstractscreenings ausgeschlossen. Die drei verbliebenen Publikationen wurden im

Volltext gesichtet und zwei davon als relevant eingeordnet [35, 36]. Nach Abschluss der Recherche ist zudem noch eine weitere relevante Publikation erschienen [37].

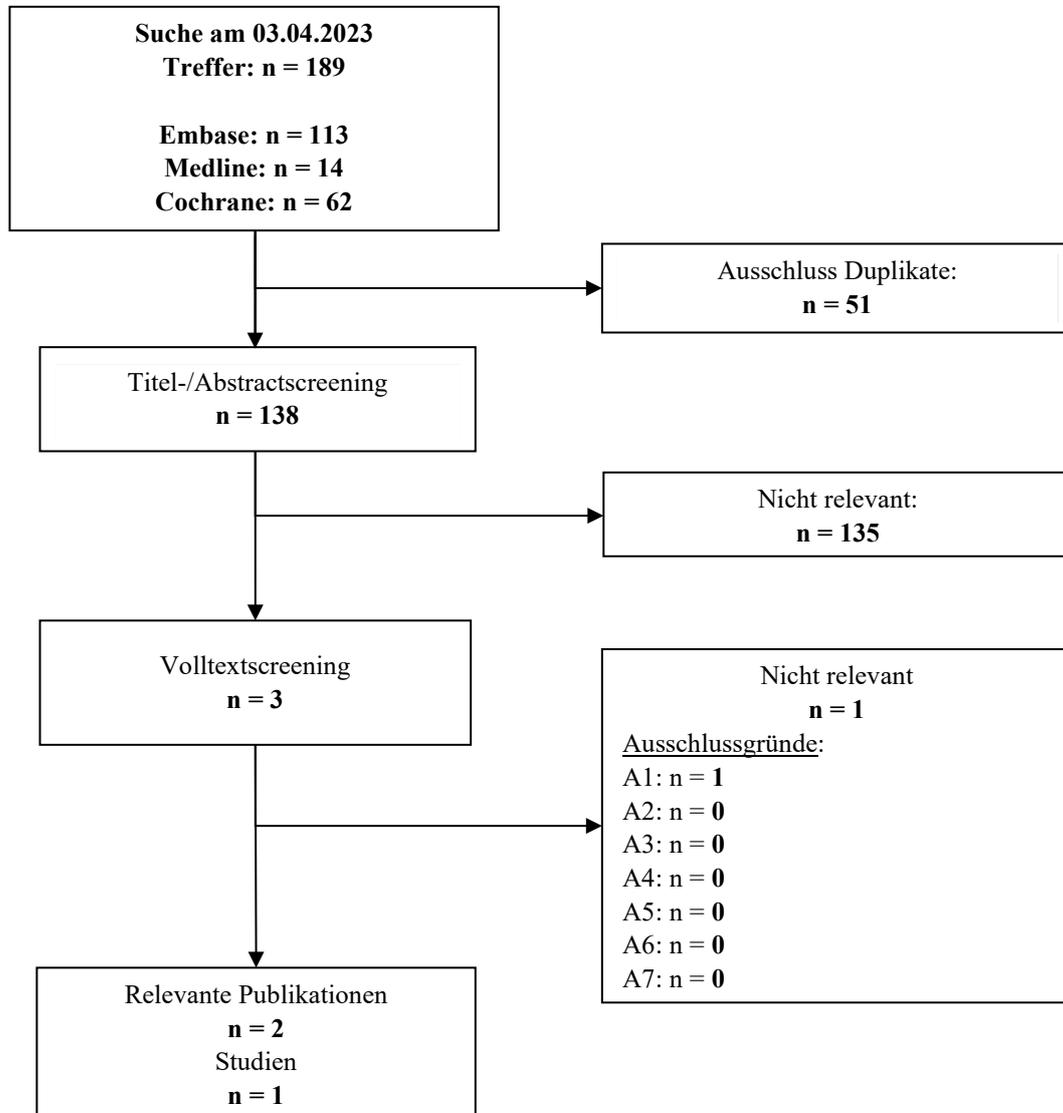


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBASE: Excerpta Medica Database; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; n: Patienten mit Ereignis

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ZUMA-7 (KTE-C19-107)	ClinicalTrials.gov [38], EU-CTR [39], ICTRP [40-44]	ja	ja [35, 36]	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU: Europäische Union (European Union); EU-CTR: EU Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-7 haben den Stand 03. April 2023.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Die Suche auf der Internetseite des G-BA ergab keine Treffer mit für das vorliegende Dossier relevanten Informationen und Daten.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in Tabelle 4-8 haben den Stand 05. April 2023.

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

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

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

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zVT(n)</b>						
ZUMA-7 (KTE-C19-107)	ja	ja	nein	ja [32, 33]	ja [38-44]	ja [35-37]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ZUMA-7 (KTE-C19-107)	RCT, offen, Phase III, Randomisierungsverhältnis 1:1	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach einer Erstlinientherapie	Axi-Cel (n=180) – Patientenindividuelle Therapie (n=179)	– Screening – Randomisierung (Tag 0) – Behandlung entsprechend Behandlungsarm – Krankheits-beurteilungen an Tag 50, 100 und 150 nach Randomisierung – Langzeit Follow-up Monat 9 bis Monat 60 – Studiendauer insgesamt 5 (SOCT-Arm) bzw. 15 Jahre (Axi-Cel-Arm) <u>Geplante Analysen:</u> 18. März 2021 (primäre Analyse) 25. Januar 2023 Finale OS-Analyse nach 210 Ereignissen oder spätestens 5 Jahren	77 Zentren in 14 Ländern: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Schweden, Schweiz, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich <u>Start:</u> 22. Januar 2018 (Screening des ersten Patienten) 25. Januar 2018 – 4. Oktober 2019: Einschluss des ersten bzw. letzten Patienten <u>Ende:</u> Studie läuft noch	<u>Primärer Endpunkt:</u> • EFS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • ORR • OS • PFS • DOR • UE • SUE • PRO und QoL
<p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); n: Patienten mit Ereignis; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome); QoL: Lebensqualität (Quality of Life); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Axi-Cel	Patientenindividuelle Therapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ZUMA-7 (KTE-C19-107)	Einzelinfusion Axi-Cel für eine Zieldosis von $2 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6$ - $2 \times 10^6$ CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht), mit einem Maximum von $2 \times 10^8$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht (bei Patienten mit $>100$ kg Körpergewicht).	Induktions-Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes für 2-3 Zyklen <ul style="list-style-type: none"> <li>• R-ICE</li> <li>• R-DHAP</li> <li>• R-ESHAP</li> <li>• R-GDP</li> </ul> Gefolgt von Hochdosis-Chemotherapie und ASCT für Responder	Patienten im Axi-Cel-Arm: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leukapherese innerhalb von fünf Tagen nach Randomisierung</li> <li>- Optional: Brückentherapie mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason) nach Maßgabe des Prüfarztes für Patienten mit hoher Krankheitslast bis fünf Tage vor Infusion mit Axi-Cel</li> <li>- Lymphodepletion über drei Tage mit Fludarabin (<math>30 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}</math>) und Cyclophosphamid (<math>500 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}</math>), anschließend zwei Tage Ruhe</li> <li>- Prämedikation etwa eine Stunde vor Infusion mit Axi-Cel: 650 mg Acetaminophen p.o. oder äquivalente Alternative und 12,5 mg Diphenhydramin p.o. oder i.v. oder äquivalente Alternative</li> <li>- Möglichkeit einer zweiten Lymphodepletion und darauffolgenden Behandlung mit Axi-Cel für Patienten, die zu Tag 50 ein PR oder CR erreichten und daraufhin ein Fortschreiten der Erkrankung erfuhren</li> </ul>
<p>Hinweis: Die Liste der Begleitmedikationen sowie eine Tabelle zur Exposition gegenüber der verschiedenen Behandlungen der patientenindividuellen Therapie ist in Anhang 4-G enthalten.</p> <p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); i.v.: Intravenös; p.o.: Peroral; kg: Kilogramm; <math>\text{m}^2</math>: Quadratmeter; mg: Milligramm; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + hoch dosiertes Cytarabin + Cisplatin; R-ESHAP: Rituximab + Etoposid + Methylprednisolon + Cytarabin + Cisplatin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>			

Tabelle 4-12: Demografie der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)

	<b>Axi-Cel N=180</b>	<b>SOCT N=179</b>
<b>Alter in Jahren</b>		
n	180	179
MW (STD)	57,1 (12,0)	57,4 (12,2)
Median [Q1; Q3]	58,0 [52,0; 66,0]	60,0 [49,0; 67,0]
Min, Max	[21; 80]	[26; 81]
<b>Alter kategorial, n (%)</b>		
<65 Jahre	129 (72)	121 (68)
≥65 Jahre	51 (28)	58 (32)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	110 (61)	127 (71)
Weiblich	70 (39)	52 (29)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Hispanisch oder Latino	10 (6)	8 (4)
Nicht-hispanisch oder Latino	167 (93)	169 (94)
Nicht berichtet	3 (2)	2 (1)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Amerikanische Ureinwohner oder indigene Einwohner Alaskas	0 (0)	1 (1)
Asiatisch	12 (7)	10 (6)
Schwarz oder afroamerikanisch	11 (6)	7 (4)
Indigener Einwohner Hawaiis und anderer pazifischer Inseln	2 (1)	1 (1)
Weiß	145 (81)	152 (85)
Andere	10 (6)	8 (4)
<b>Region, n (%)</b>		
Nordamerika	140 (78)	130 (73)
Europa	34 (19)	45 (25)
Israel	4 (2)	2 (1)
Australien	2 (1)	2 (1)
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); SOCT: Standard of Care Therapy; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)

	<b>Axi-Cel N=180</b>	<b>SOCT N=179</b>
<b>Größe (cm)</b>		
n	177	175
MW (STD)	172,60 (10,46)	172,27 (9,65)
Median [Q1; Q3]	173,00 [164,85; 181,00]	172,70 [165,70; 178,00]
Min, Max	146,0; 195,6	148,0; 197,0
<b>Gewicht (kg)</b>		
n	179	176
MW (STD)	84,91 (23,72)	83,60 (20,17)
Median [Q1; Q3]	82,00 [68,60; 96,00]	80,36 [70,55; 92,85]
Min, Max	43,1; 205,2	42,0; 173,2
<b>ECOG-PS, n (%)</b>		
0	95 (53)	100 (56)
1	85 (47)	79 (44)
<b>Bestes Ansprechen auf Erstlinientherapie, n (%)</b>		
Vollständiges Ansprechen	46 (26)	47 (26)
Partielles Ansprechen	60 (33)	62 (35)
Stabile Erkrankung	11 (6)	11 (6)
Krankheitsprogression	63 (35)	59 (33)
<b>Ansprechen auf Erstlinientherapie bei Randomisierung (IXRS), n (%)</b>		
Primär refraktär	133 (74)	131 (73)
Rezidiert ≤6 Monate nach Erstlinien-Therapie <sup>a</sup>	9 (5)	9 (5)
Rezidiert >6 und ≤12 Monate nach Erstlinientherapie <sup>a</sup>	38 (21)	39 (22)
<b>sAAIPI Gesamtscore (IXRS), n (%)</b>		
0 – 1	98 (54)	100 (56)
2 – 3	82 (46)	79 (44)
<b>Ansprechen auf Erstlinientherapie bei Randomisierung (derived), n (%)</b>		
Primär refraktär	133 (74)	132 (74)
Rezidiert ≤6 Monate nach Erstlinien-Therapie	26 (14)	22 (12)
Rezidiert >6 und ≤12 Monate nach Erstlinientherapie	20 (11)	24 (13)
Fehlend	1 (1)	1 (1)

	<b>Axi-Cel N=180</b>	<b>SOCT N=179</b>
<b>sAAIPI Gesamtscore (derived), n (%)</b>		
0	26 (14)	18 (10)
1	68 (38)	82 (46)
2	86 (48)	79 (44)
0 oder 1	94 (52)	100 (56)
2 oder 3	86 (48)	79 (44)
<b>Erkrankungsstadium, n (%)</b>		
I	10 (6)	6 (3)
II	31 (17)	27 (15)
III	35 (19)	33 (18)
IV	104 (58)	113 (63)
<b>Molekulare Subtyp gemäß Zentrallabor, n (%)<sup>b</sup></b>		
Keimzentrumsartig	109 (61)	99 (55)
Aktivierete B-Zell-ähnlich	16 (9)	9 (5)
Nicht klassifiziert	17 (9)	14 (8)
Nicht zutreffend	10 (6)	17 (9)
Fehlend	28 (16)	40 (22)
<b>Art der Erkrankung gemäß Zentrallabor, n (%)</b>		
DLBCL <sup>c</sup>	94 (52)	94 (53)
DLBCL NOS <sup>c</sup>	32 (18)	26 (15)
HGBL NOS	0 (0)	1 (1)
HGBL mit MYC/BCL2/BCL6 Translokation	32 (18)	25 (14)
Nicht bestätigt	15 (8)	13 (7)
Andere	5 (3)	5 (3)
Fehlend	2 (1)	15 (8)
<b>Prognostischer Marker gemäß Zentrallabor, n (%)</b>		
HGBL Double-Hit	25 (14)	15 (8)
HGBL Triple-Hit	7 (4)	10 (6)
Double-Expressor-Lymphom	57 (32)	62 (35)
MYC Translokation	15 (8)	7 (4)
NA <sup>d</sup>	74 (41)	70 (39)
Fehlend	2 (1)	15 (8)

	<b>Axi-Cel N=180</b>	<b>SOCT N=179</b>
<b>CD19-ICH-positiv zu Baseline gemäß Zentrallabor, n (%)<sup>e</sup></b>		
Ja	145 (81)	134 (75)
Nein	13 (7)	12 (7)
Fehlend	22 (12)	33 (18)
<b>CD19 H-Score, n (%)</b>		
≤150	86 (48)	67 (37)
>150	72 (40)	79 (44)
Fehlend <sup>f</sup>	22 (12)	33 (18)
<b>Vorhandensein von B-Symptomatik, n (%)</b>		
Ja	21 (12)	29 (16)
Nein	159 (88)	150 (84)
<b>S (Beteiligung der Milz), n (%)</b>		
Ja	19 (11)	33 (18)
Nein	161 (89)	146 (82)
<b>E (extranodale Erkrankung), n (%)</b>		
Ja	103 (57)	120 (67)
Nein	77 (43)	59 (33)
<b>X (große Tumormasse), n (%)</b>		
Ja	13 (7)	16 (9)
Nein	167 (93)	163 (91)
<b>Knochenmarkbeteiligung, n (%)<sup>g</sup></b>		
Ja	17 (9)	15 (8)
Nein	163 (91)	164 (92)
<b>Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%)</b>		
1	180 (100)	179 (100)
<b>Anzahl Tage zwischen Screening und Randomisierung</b>		
n	180	179
MW (STD)	7,7 (5,1)	8,7 (7,8)
Median [Q1; Q3]	7,0 [4,0; 10,0]	8,0 [5,0; 11,0]
Min; Max	-3; 40	0; 87
<p>Vom Prüfarzt erhobene Charakteristika sind in dieser Tabelle nicht gesondert aufgeführt. Informationen hierzu sind dem Clinical Study Report (CSR) und Modul 5 zu entnehmen.</p> <p>Das HGBL Double-Hit ist definiert durch die Translokation von MYC und entweder BCL-2 oder BCL-6. Das HGBL Triple-Hit ist definiert durch die Translokation von MYC, BCL-2 und BCL-6. Das Double-Expressor-Lymphom ist definiert durch die Überexpression von MYC und BCL-2-Proteinen, ohne dass eine chromosomale Translokation vorliegt.</p> <p>a: Für die über das IXRS erhobenen Daten wurde der Rückfall nach Erstlinientherapie wie folgt bewertet: Für Patienten, die bis zum Amendment 4 eingeschlossen wurden, wurde der Zeitraum ≤6 Monate nach Beginn der Erstlinientherapie betrachtet, für Patienten, die nach Amendment 4 eingeschlossen wurden, hingegen der Zeitraum ≤6 Monate seit</p>		

Axi-Cel N=180	SOCT N=179
<p>Erstlinientherapie. Das gilt auch für Rückfälle &gt;6 Monate und ≤12 Monate. Daten aus der klinischen Datenbank bewerten die Rückfälle nach Erstlinientherapie anhand ≤6 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie.</p> <p>b: Fehlende Datensätze zu molekularen Subtypen gemäß Zentrallabor sind auf unzureichende oder nicht verfügbare Gewebeproben zurückzuführen. NA (nicht zutreffend) bedeutet hier, dass die Probe nicht die Qualitätsanforderungen erfüllt hat.</p> <p>c: Als DLBCL NOS werden alle Erkrankungen bezeichnet, bei denen anhand von Laboranalysen alle weiteren Subtypen ausgeschlossen werden konnten. Fälle mit unvollständiger Bewertung (z. B. wegen unzureichender Proben bzw. Probenarten oder fehlender klinischer Anamnese bzgl. Lokalisation des Tumors) werden gemäß Zentrallabor als DLBCL geführt, für das keine weitere Klassifizierung möglich war.</p> <p>d: Die Art der Erkrankung DLBCL NOS, HGBL NOS, „andere“ sowie „Nicht bestätigt“ werden gemäß Zentrallabor hinsichtlich prognostischer Marker als NA (nicht zutreffend) geführt.</p> <p>e: Der Status CD19-IHC positiv ist definiert durch einen H-Score der Färbung größer oder gleich 5.</p> <p>f: Fehlende H-Scores sind vor allem auf unzureichende Qualität, nicht vorhandene Biopsien im Zentrallabor, CD19-negativ Status oder fehlendes Tumorgewebe in der Probe zurückzuführen.</p> <p>g: Knochenmarkbeteiligung wird anhand des Anamnesebogens zur Krankengeschichte erfasst. Für einen Patienten lag keine Untersuchung der Knochenmarkbeteiligung zum Screeningzeitpunkt vor, für einen weiteren Patienten war diese Untersuchung nicht auswertbar:</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; BCL: B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma); CD: Cluster of Differentiation;            CSR: Studienbericht (Clinical Study Report); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); IHC: Immunhistochemie            IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert;            n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NA: Nicht zutreffend (Not Applicable);            NOS: Nicht anderweitig klassifiziert (Not Otherwise Specified); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; RCT:            Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index);            STD: Standardabweichung (Standard Deviation); SOCT: Standard of Care Therapy</p>	

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

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

## **Studienbeschreibung**

### **ZUMA-7**

ZUMA-7 ist eine offene, randomisierte, multizentrische und kontrollierte Phase III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung einer Erstlinien-Chemotherapie untersucht.

Geeignete Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt mit histologisch bestätigtem rezidiviertem oder refraktärem DLBCL (einschließlich DLBCL, NOS, HGBL mit oder ohne MYC, BCL2 und/oder BCL6-Translokation, großzellige Transformation vom folliculären Lymphom, T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zelllymphom, DLBCL mit chronischer Entzündung, primär kutanes DLBCL der unteren Extremität und EBV + DLBCL). Eine refraktäre Erkrankung wurde als PD oder SD nach mindestens vier Zyklen als bestes Ansprechen auf die Erstlinientherapie definiert oder als PR als bestes Ansprechen nach mindestens sechs Zyklen der Erstlinientherapie und durch Biopsie nachgewiesene Resterkrankung oder Krankheitsfortschritt innerhalb von 12 Monaten. Das Fortschreiten der Erkrankung  $\leq 12$  Monate nach einem vollständigen Ansprechen beschreibt dagegen eine rezidivierende Erkrankung. Patienten mussten zuvor eine Erstlinien-Behandlung erhalten haben, die mindestens eine Anti-CD20-Antikörper und eine Anthrazyklin-haltige Therapie beinhalten musste. Alle Patienten sollten einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen. Patienten waren ungeeignet, wenn sie vorher mehr als eine Therapielinie, eine alloSCT oder ASCT, eine CD19-zielgerichtete Therapie, eine CAR-T-Zell-Therapie oder andere gentechnisch veränderte T-Zell-Therapie erhalten hatten. Außerdem waren Behandlungen mit systemischen Immunstimulatoren (einschließlich Interferon und Interleukin-2) innerhalb von sechs Wochen oder fünf Halbwertszeiten des Wirkstoffes, je nachdem was kürzer ist, vor der ersten Dosis der Studienmedikation ein Ausschlussgrund.

Die Randomisierung der eingeschlossenen Patienten hatte ein Zuteilungsverhältnis von 1:1 und fand stratifiziert nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv  $\leq 6$  Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv  $> 6$  und  $\leq 12$  Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAPI (0-1 vs. 2-3) statt. Im Interventionsarm unterzogen sich die Patienten vor der Studienbehandlung einer Leukapherese und erhielten optional im Anschluss eine Brückentherapie mit einem Kortikosteroid (z. B. Dexamethason). Danach erfolgte die Studienbehandlung bestehend aus einer konditionierenden Chemotherapie (Lymphodepletion mit  $500 \text{ mg/m}^2$  i.v. Cyclophosphamid und  $30 \text{ mg/m}^2$  i.v. Fludarabin) über drei Tage und einer Infusion mit Axi-Cel (Zieldosis:  $2 \times 10^6$  Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg; Minimum (Min):  $1 \times 10^6$  Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg; für Patienten  $> 100 \text{ kg}$  maximal  $2 \times 10^8$  Anti-CD19-CAR-T-Zellen). Alle Patienten im Kontrollarm erhielten eine Induktions-Chemotherapie (R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP [Rituximab + Etoposid + Methylprednisolon (Solu-Medrol) + Cytarabin (High-Dose Ara-C) + Cisplatin (Platinol)] oder R-GDP) nach Maßgabe des Prüfarztes für zwei bis drei Zyklen. Für Responder im Kontrollarm folgte auf die Induktions-Chemotherapie eine Hochdosis-Chemotherapie und ASCT.

Der im Nutzendossier dargestellte Datenschnitt vom 25. Januar 2023 (Analysen anhand des EORTC LQ-C30 und EQ-5D-5L VAS Datenschnitt: 18. März 2021) entspricht dem aktuellsten Datenschnitt.

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

- Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set, FAS)

Im vollständigen Analyse-Set wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt und entsprechend der durch Randomisierung zugeteilten Behandlungsgruppe ausgewertet (N=180 im Axi-Cel-Arm und N=179 im Vergleichsarm).

- Lebensqualität (Quality of Life, QoL)-Analysis-Set

Das QoL-Analysis-Set besteht aus allen Patienten des FAS, die sowohl zu Baseline als auch zu mindestens einem Zeitpunkt nach der Randomisierung bis Studientag 150 einen Wert haben (N=165 im Axi-Cel-Arm und N=131 im Vergleichsarm).

- Safety-Analysis-Set

In das Safety-Analysis-Set wurden alle Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung (Axi-Cel oder SOCT) erhalten haben und entsprechend der erhaltenen Therapie in der jeweiligen Behandlungsgruppe ausgewertet wurden (N=170 im Axi-Cel-Arm und N=168 im Vergleichsarm).

Insgesamt wurden 10 Patienten aus dem vollständigen Analyse-Set, die dem Interventionsarm zugeteilt waren, nicht mit Axi-Cel behandelt. Zwei Patienten durchliefen keine Leukapherese (1 Patient hatte einen Progress, 1 Patient erwies sich als ungeeignet). Sechs Patienten erhielten nach der Leukapherese keine konditionierende Chemotherapie mehr (2 Patienten sind verstorben, 2 Patienten konnten aufgrund von UE nicht weiter behandelt werden, 1 Patient wies einen Progress auf, 1 Patient wies nach erneuter Untersuchung zu Baseline keinen Progress auf). Zwei Patienten erhielten zwar die konditionierende Chemotherapie, aufgrund von UE aber keine Axi-Cel-Infusion (siehe Tabelle 4-14).

Im Vergleichsarm erhielten 11 Patienten keine Dosis der Induktions-Chemotherapie (8 Patienten entschieden sich gegen die Behandlung, 1 Patient war lost to Follow-up, 1 Patient hatte eine negative Biopsie und 1 Patient hatte ein falsch positives FDG PET/CT). Nach Beurteilung des Prüfarztes waren 80 Patienten der 168 behandelten Patienten im Kontrollarm Responder auf die Induktions-Chemotherapie. Davon unterzogen sich 69 Patienten einer Leukapherese von CD34+ Stammzellen für eine ASCT (9 Patienten durchliefen keine Leukapherese aufgrund eines Progress, 1 Patient aufgrund von UE und 1 Patient hatte nach Einschätzung des Prüfarztes kein ausreichendes Ansprechen für eine ASCT). Weitere fünf Patienten unterzogen sich einer Leukapherese von CD34+ Stammzellen, sprachen aber nicht auf die Induktions-Chemotherapie an und konnten mit der ASCT nicht fortfahren. Somit unterzogen sich insgesamt 74 Patienten einer Leukapherese, wovon 69 Patienten ein Ansprechen zeigten. Davon bekamen fünf Patienten aufgrund eines Progress im Anschluss keine Hochdosis-Chemotherapie mehr. Und zwei Patienten erhielten nach der Hochdosis-Chemotherapie keine ASCT (1 Patient aufgrund eines Progress und 1 Patient wurde versehentlich in ein alternatives Protokoll aufgenommen). Somit erhielten am Ende 62 Patienten im Kontrollarm eine protokollgemäße ASCT (siehe Tabelle 4-14).

Tabelle 4-14: Disposition und Beobachtungsdauer der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)

	<b>Axi-Cel N=180</b>	<b>SOCT N=179</b>
Patienten randomisiert	180	179
Axi-Cel Therapie, n(%)		
Patienten mit Leukapherese	178 (99)	NA <sup>a</sup>
Patienten mit Brückentherapie	65 (36)	NA <sup>a</sup>
Patienten mit konditionierender Chemotherapie	172 (96)	NA <sup>a</sup>
Patienten mit Axi-Cel Infusion	170 (94)	NA <sup>a</sup>
Patienten mit Wiederbehandlung mit Axi-Cel	10 (6)	NA <sup>a</sup>
Standard of Care Therapie, n (%)		
Patienten mit Standard of Care Induktions-Chemotherapie	NA <sup>a</sup>	168 (94)
Patienten mit Leukapherese von CD34+ Stammzellen	NA <sup>a</sup>	74 (41)
Patienten mit hochdosierter Therapie	NA <sup>a</sup>	64 (36)
Patienten mit ASCT	NA <sup>a</sup>	62 (35)
Patienten ohne konditionierende Chemotherapie, Axi-Cel Infusion oder SOCT, nach Gründen, n (%)		
Unerwünschtes Ereignis	2 (1)	0 (0)
Tod	2 (1)	0 (0)
Krankheitsprogress	2 (1)	0 (0)
Patientenwunsch	0 (0)	8 (4)
Lost-to-follow-up	0 (0)	1 (1)
Andere Gründe	2 (1)	2 (1)
Patienten mit konditionierender Therapie ohne Axi-Cel-Infusion, n (%)		
Aufgrund unerwünschter Ereignisse	2 (1)	NA <sup>a</sup>
Patienten mit Axi-Cel Infusion oder SOCT, n (%)		
Davon Patienten mit Brückentherapie	60 (33)	NA <sup>a</sup>
Davon Behandlung abgeschlossen	170 (94)	89 (50)
Davon Behandlung initiiert aber vorzeitig abgebrochen	0 (0)	79 (44)
Aufgrund unerwünschter Ereignisse	0 (0)	2 (1)
Aufgrund Krankheitsprogress	0 (0)	71 (40)
Aus anderen Gründen	0 (0)	6 (3)

	<b>Axi-Cel N=180</b>	<b>SOCT N=179</b>
Abbruch der Studie, nach Hauptgrund, n (%)		
Davon Patienten ohne Axi-Cel Infusion oder SOCT	8 (4)	8 (4)
Tod	8 (4)	1 (1)
Lost to follow-up	0 (0)	1 (1)
Widerruf der Einverständniserklärung	0 (0)	6 (3)
Davon Patienten mit Axi-Cel Infusion oder SOCT	79 (44)	97 (54)
Tod	74 (41)	84 (47)
Infolge einer COVID-19 Infektion	6 (3)	4 (2)
Lost to follow-up	5 (3)	4 (2)
Widerruf der Einverständniserklärung	0 (0)	7 (4)
Entscheidung des Prüfarztes	0 (0)	1 (1)
Anderer Grund	0 (0)	1 (1)
Beobachtungszeit für alle randomisierten Patienten		
Tatsächliche Beobachtungsdauer (Monate) <sup>b</sup>		
n	180	179
MW (STD)	31,758 (18,515)	26,822 (19,006)
Median (Q1; Q3)	41,117 (12,649; 47,524)	21,224 (7,786; 45,372)
Min; Max	0,59; 60,02	0,36; 59,53
Mögliche Beobachtungsdauer (Monate) <sup>c</sup>		
n	180	179
MW (STD)	47,473 (5,144)	47,449 (4,868)
Median (Q1; Q3)	47,277 (42,957; 51,483)	47,113 (43,433; 50,891)
Min; Max	39,75; 60,02	39,85; 59,53
Patienten mit möglicher Beobachtungsdauer <sup>c</sup> von $\geq 36$ Monaten, n (%)	180 (100)	179 (100)
Datenschnitt: 25. Januar 2023		
Hinweis: Angaben zu Folgetherapien sind in Anhang 4-G enthalten.		
a: Für die Therapie nicht zutreffend.		
b: Die tatsächliche Beobachtungsdauer wird berechnet als (Todesstag oder letzter bekannter Tag am Leben – Tag der Randomisierung + 1)/30,4375.		
c: Die mögliche Beobachtungsdauer wird berechnet als (Datum des Datenschnitts – Tag der Randomisierung + 1)/30,4375.		
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; COVID: Corona Virus Disease; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NA: Nicht zutreffend (Not Applicable); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); SOCT: Standard of Care Therapy; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)		

Die tatsächliche Beobachtungsdauer lag im Axi-Cel-Arm im Median bei etwa 32 Monaten und im SOCT-Arm im Median bei etwa 27 Monaten. Die mediane mögliche Beobachtungsdauer lag in beiden Behandlungsarmen bei etwa 47 Monaten (siehe Tabelle 4-14).

Die Zeit zwischen der Leukapherese und der Lieferung des Produktes an das Studienzentrum betrug im Median 18,0 Tage (Spanne: 13 bis 49 Tage). Die Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion von Axi-Cel lag im Median bei 26 Tagen (Spanne: 16 bis 52 Tage) (siehe Tabelle 4-15).

Tabelle 4-15: Zeit zwischen der Leukapherese und der Lieferung des Produktes (Tage) für Full-Analysis-Set

	<b>Anzahl Tage von Leukapherese zu Lieferung an das Studienzentrum</b>	<b>Anzahl Tage von Leukapherese zu Axi-Cel-Infusion</b>
n	170	170
Mittelwert (STD)	20,5 (6,4)	26,9 (6,1)
Median (Min; Max)	18,0 (13; 49)	26,0 (16; 52)
Cut-off-Datum: 18. März 2021		
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; Max: Maximum; Min: Minimum; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); n: Patienten mit Ereignis		

Die noch laufende Studie wird in 77 Zentren in 14 Ländern weltweit seit dem 22. Januar 2018 (Screening des ersten Patienten) durchgeführt. Für alle Patienten, unabhängig vom zugeordneten Behandlungsarm, fanden zu denselben Zeitpunkten relativ zur Randomisierung (Studientag 0) Beurteilungen zu Ansprechen und Progression statt: An den Studientagen 50, 100, 150 und zu Monat 9, danach alle drei Monate bis Monat 24 und schließlich ab Monat 30 alle sechs Monate bis Monat 60. Die gesamte Studiendauer beträgt für Patienten, die die Langzeit Follow-up Periode abschließen, etwa fünf Jahre bzw. 15 Jahre im Vergleichs- bzw. Interventionsarm.

Primärer Endpunkt der Studie war EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung. Sekundäre Endpunkte waren OS, ORR, DOR, PFS, PRO und UE. Für den vorliegenden Datenschnitt (25. Januar 2023) wurden die Endpunkte ORR, DOR, PFS und EFS gemäß der Beurteilung des Prüfarztes erhoben.

### **Patientencharakteristika**

Das mediane Alter der Patienten in der Studie lag bei 58 Jahren im Axi-Cel-Arm und bei 60 Jahren im Vergleichsarm (SOCT). 70% der Patienten waren unter 65 Jahre alt, 30% waren älter als 65 Jahre. In beiden Studienarmen wurden mehr Männer als Frauen eingeschlossen (Axi-Cel: 61% vs. 39%, SOCT: 71% vs. 29%). Der Großteil der Patienten wurde in Nordamerika eingeschlossen (Axi-Cel: 78%, SOCT: 73%), war weißer Abstammung (Axi-Cel: 81%, SOCT: 85%) und von nicht-hispanischer oder -latino Ethnie (Axi-Cel: 93%, SOCT: 94%) (siehe Tabelle 4-12).

Die Patienten waren durchschnittlich 172,60 (Axi-Cel) bzw. 172,27 cm (SOCT) groß und wogen durchschnittlich 84,91 (Axi-Cel) bzw. 83,60 kg (SOCT). Der ECOG-PS lag bei etwa der Hälfte der Patienten zu Studienbeginn bei 0 (Axi-Cel: 53%, SOCT: 56%) bzw. bei 1 (Axi-Cel: 47%, SOCT: 44%). In beiden Studienarmen zeigten 26% der Patienten ein vollständiges Ansprechen auf die Erstlinientherapie, ein partielles Ansprechen wurde bei 33% (Axi-Cel) bzw. 35% (SOCT) der Patienten festgestellt. Einen stabilen Erkrankungszustand wiesen in beiden Studienarmen jeweils 11 Patienten (6%) nach der Erstlinientherapie auf, 35% bzw. 33% hatten eine fortschreitende Erkrankung. Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren 74% der Patienten in beiden Studienarmen primär refraktär, 14% (Axi-Cel) bzw. 12% (SOCT) hatten ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach Ende der Erstlinientherapie und 11% (Axi-Cel) bzw. 13% (SOCT) hatten ein Rezidiv innerhalb von sechs bis 12 Monaten nach Ende der Erstlinientherapie (derived Daten). Einen sAAIPI Gesamtscore von 0 oder 1 erreichten 52% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 56% der Patienten im SOCT-Arm. Einen sAAIPI Gesamtscore von 2 oder 3 konnte bei 48% (Axi-Cel) bzw. 44% (SOCT) festgestellt werden (derived Daten) (siehe Tabelle 4-13).

Im Axi-Cel-Arm wurde durch das Zentrallabor bei 52% der Patienten ein DLBCL festgestellt, dessen weitere Klassifizierung nicht möglich war. Im Vergleichsarm traf diese Diagnose auf 53% zu. Bei 18% (Axi-Cel) bzw. 15% (SOCT) der Patienten konnte durch Ausschluss anderer Subtypen ein DLBCL NOS festgestellt werden. Nur ein Patient im Vergleichsarm hatte ein HGBL ohne MYC, BCL2 und/oder BCL6-Translokation. Ein HGBL mit MYC, BCL2 und/oder BCL6-Translokation konnte bei 18% der Patienten im Axi-Cel-Arm und bei 14% der Patienten im Vergleichsarm festgestellt werden. 8% (Axi-Cel) bzw. 7% (SOCT) der Diagnosen konnten nicht bestätigt werden, jeweils 3% beliefen sich auf andere Diagnosen und 1% (Axi-Cel) bzw. 8% (SOCT) der Diagnosen fehlten. Der molekulare Subtyp „Keimzentrumsartig“ konnte bei 61% (Axi-Cel) bzw. 55% (SOCT) der Patienten festgestellt werden, der Subtyp „Aktivierte B-Zell-ähnlich“ bei 9% bzw. 5% der Patienten. Der prognostische Marker HGBL Double-Hit, definiert durch die Translokation von MYC und entweder B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma, BCL)-2 oder BCL-6, ließ sich durch das Zentrallabor bei 14% der Axi-Cel-Patienten nachweisen und bei 8% der Patienten im Vergleichsarm. Ein HGBL Triple-Hit-Lymphom, definiert durch die Translokation von MYC, BCL-2 und BCL-6, wiesen 4% der Patienten im Axi-Cel-Arm auf und 6% im Vergleichsarm. Ein Double-Expressor-Lymphom, definiert durch die Überexpression von MYC und BCL-2 Proteinen, ohne dass eine chromosomale Translokation vorliegt, hatten 32% (Axi-Cel) bzw. 35% (SOCT) der Patienten in der Studie. Eine MYC Translokation zeigte sich bei 8% der Patienten im Axi-Cel-Arm und bei 4% der Patienten im Vergleichsarm. Bei 41% (Axi-Cel) bzw. 39% (SOCT) der Patienten gab das Zentrallabor an, dass kein prognostischer Marker erkannt werden konnte und für 17 Patienten insgesamt fehlten Daten. Alle in der Studie eingeschlossenen Patienten hatten zuvor nur eine Therapielinie erhalten (siehe Tabelle 4-13).

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

Die Studie ZUMA-7 wurde an insgesamt 77 Studienzentren in 14 Ländern durchgeführt (Vereinigte Staaten von Amerika [United States of America, USA], Niederlande, Kanada, Spanien, Großbritannien, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Australien, Österreich,

Italien, Schweden, Schweiz). Aus Deutschland waren insgesamt 6 Patienten aus 6 Studienzentren beteiligt [32]. Der medizinische Versorgungsstandard der teilnehmenden Länder ist mit dem in Deutschland grundsätzlich vergleichbar. Mit einem Anteil von 94% nicht-hispanischer oder -latino Ethnie und 83% weißer Abstammung ist die Patientenpopulation der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Laut DGHO-Leitlinie erkranken Männer häufiger an einem DLBCL als Frauen [9]. Dies bestätigt sich in der Studienpopulation mit einer Verteilung von 66% Männern und 34% Frauen.

Es konnten insgesamt keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse der ZUMA-7 auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ZUMA-7	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv  $\leq 6$  Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv  $> 6$  und  $\leq 12$  Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3).

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte zentral mittels IXRS. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet, was bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt wird. Es finden

sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie ZUMA-7 als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	OS	EFS <sup>a</sup>	PFS <sup>a</sup>	ORR <sup>a</sup>	DOR <sup>a</sup>	EQ-5D-5L VAS	EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)	EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität)	UE
ZUMA-7	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: In Abschnitt 4.3.1.3 erfolgt die Auswertung auf Basis der Prüfarztbeurteilung.  
DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival);  
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) UE: Unerwünschtes Ereignis;  
VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)

##### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

#### 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS)

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von OS

Studie	Operationalisierung
ZUMA-7	<p>Das OS ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache. Bei Patienten, die bis zum Cut-off-Datum noch nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Dies gilt nicht für Patienten, die erwiesenermaßen noch am Leben sind oder die nach dem jeweiligen Cut-off-Datum verstorben sind; diese wurden zum Cut-off-Datum zensiert.</p> <p>Die Analysen zu OS wurden basierend auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt.</p> <p>Für OS werden ein stratifizierter<sup>a</sup> Log-Rank-Test durchgeführt und das HR mit zweiseitigem 95%-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt. Außerdem werden Kaplan-Meier-Kurven, die mediane Überlebenszeit und 95%-KI dargestellt.</p> <p>Zudem wird eine Sensitivitätsanalysen nach der RPSFT-Methode durchgeführt um den Einfluss von Behandlungswechsel vom SOCT-Arm in den Axi-Cel-Arm zu untersuchen. Analog zur oben beschriebenen Analyse werden auch dazu Kaplan-Meier-Kurven, mediane Überlebenszeit inklusive 95%-KI sowie stratifizierter Log-Rank-Test und HR mit zugehörigem 95%-KI dargestellt.</p>
<p>a: Stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv &gt;6 und ≤12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3)</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); RPSFT: Rank-Preserving-Structural-Failure-Time; sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index)</p>	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZUMA-7	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt OS grundsätzlich als möglicherweise hoch verzerrt. Jedoch ist davon auszugehen, dass es bei einem Endpunkt wie OS zu keiner Verzerrung kommen kann, da keine Interpretation des Ereignisses notwendig ist.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Axi-Cel N=180		SOCT N=179		Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Gesamtüberleben	82 (46)	NR [28,6; NE]	95 (53)	31,1 [17,1; NE]	0,726 [0,540; 0,977] 0,0168
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse nach RPSFT-Methode)	82 (46)	NR [28,6; NE]	91 (51) <sup>a</sup>	15,5 [9,7; NE]	0,608 [0,449; 0,824] 0,0006

Datenschnitt: 25. Januar 2023  
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel  
a: Niedrigere Ereignisraten aufgrund von Rezensierung für Behandlungswechsler Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RPSFT: Rank-Preserving-Structural-Failure-Time; SOCT: Standard of Care Therapy

Bis zum vorliegenden Datenschnitt verstarben 46% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 53% der Patienten im Vergleichsarm. Das mediane Gesamtüberleben wurde im Axi-Cel-Arm nicht erreicht, im SOCT-Arm betrug es 31,1 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-Konfidenzintervall (Confidence Interval, KI)]: 0,726 [0,540; 0,977]; p=0,0168). Das Risiko zu versterben war damit unter der Behandlung mit Axi-Cel um 27,4% geringer als im Vergleichsarm.

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI: 0,608 [0,449; 0,824]; p=0,0006]).

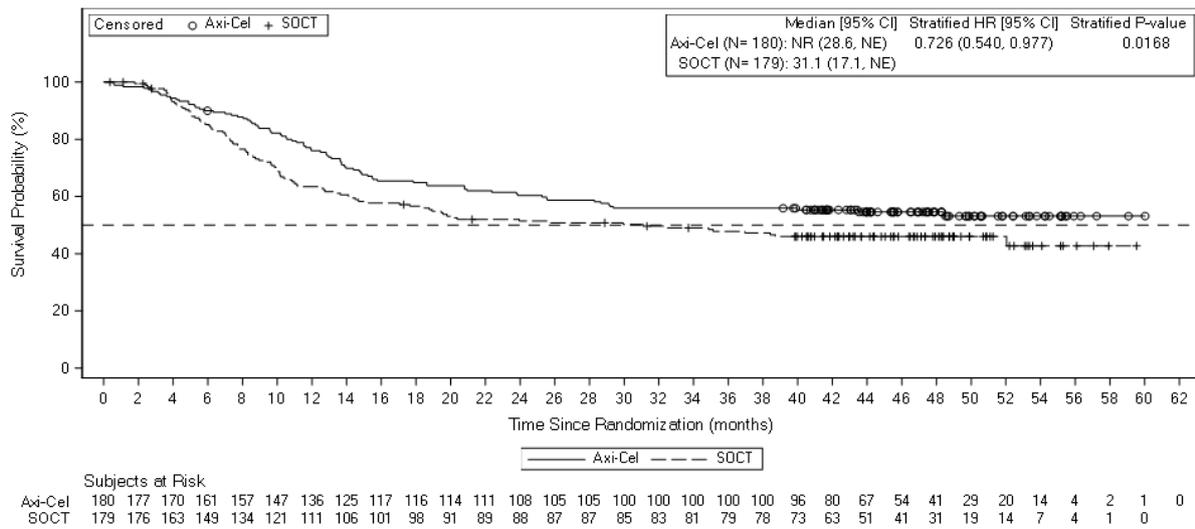


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS)

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); SOCT: Standard of Care Therap

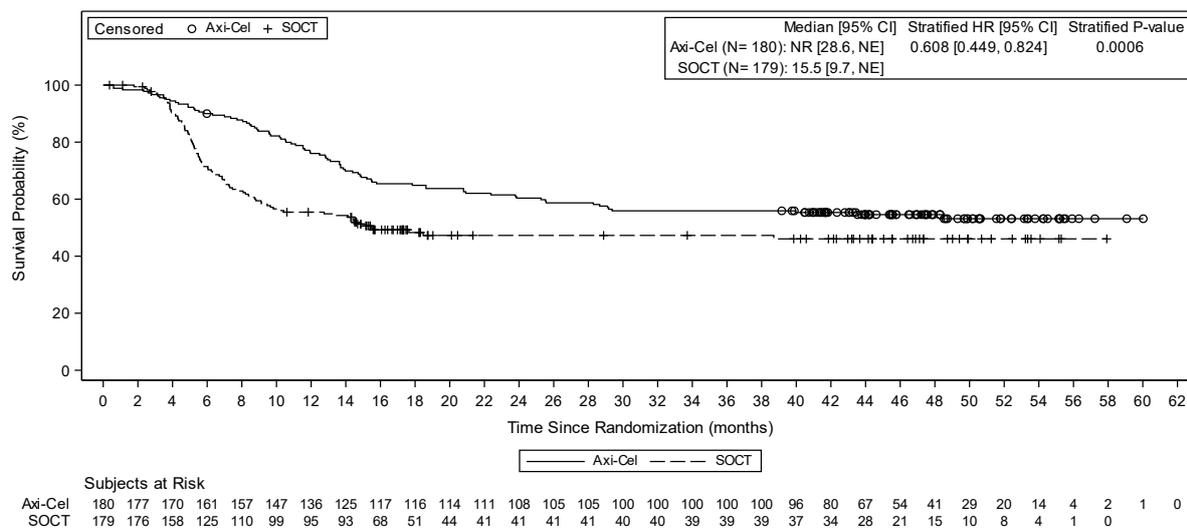


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben nach (Sensitivitätsanalyse nach RPSFT-Methode) (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS)

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); RPSFT: Rank-Preserving-Structural-Failure-Time; SOCT: Standard of Care Therapy

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

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.1.2 Ereignisfreies Überleben (EFS)

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von EFS

Studie	Operationalisierung
ZUMA-7	<p>Das EFS ist primärer Endpunkt der Studie und definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und Progression, Beginn einer neuen Lymphomtherapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Dabei gelten die folgenden Kriterien bei der Definition von EFS Ereignissen und EFS Ereigniszeiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Für Patienten mit anhaltendem partiellem oder vollständigem Ansprechen, die ohne nachgewiesene Progression eine neue Lymphomtherapie (einschließlich Radiotherapie außer TBI) begonnen haben, ist die EFS Ereigniszeit definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und letzter auswertbarer Krankheitsbeurteilung vor Beginn der neuen Lymphomtherapie.</li> <li>- Für Patienten mit SD als bestes Ansprechen, die anschließend eine neue Lymphomtherapie (einschließlich Radiotherapie, außer TBI) ohne nachgewiesene Progression begonnen haben, ist die EFS Ereigniszeit definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Zeitpunkt, zu dem SD vor Beginn der neuen Lymphomtherapie festgestellt wurde.</li> <li>- Für Patienten, die ohne jegliche auswertbare Krankheitsbeurteilung eine neue Lymphomtherapie (einschließlich Radiotherapie, außer TBI) begonnen haben, wird der EFS Ereigniszeitpunkt durch das Randomisierungsdatum ersetzt.</li> <li>- Patienten mit SD als bestes Ansprechen bis einschließlich Studientag 150 werden als Patient mit EFS Ereignis betrachtet und die EFS Ereigniszeit ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Zeitpunkt bis einschließlich Studientag 150, an SD festgestellt wurde.</li> </ul> <p>Die folgenden Kriterien definieren die Zensierungszeiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten, die nicht verstorben sind, ein Ansprechen aufweisen und keine neue Therapie begonnen haben, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung zensiert.</li> <li>- Patienten ohne auswertbare Krankheitsbeurteilung bis Studientag 150 werden nicht als Patienten mit EFS-Ereignis betrachtet und die EFS-Ereigniszeit wird zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</li> <li>- Die EFS-Ereigniszeit von Patienten aus dem Axi-Cel-Arm, die sich einer ASCT ohne nachgewiesene Progression oder neue Lymphomtherapie unterzogen haben, werden zum Tag der ASCT zensiert.</li> <li>- Für Patienten im Vergleichsarm werden TBI, HDT und ASCT, während der Patient ein Ansprechen auf die Protokoll-spezifizierte Induktions-Chemotherapie aufweist, nicht als EFS Ereignis angesehen. Die EFS Ereigniszeit für Patienten aus dem Vergleichsarm, die nicht verstorben sind, progressionsfrei sind und keine neue Lymphomtherapie begonnen haben, wird zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung zensiert.</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die Analyse werden Progressionen und Zensierungszeiten durch den Prüfarzt bestimmt. Ereignisse von neuen Therapien und Todesfällen basieren auf der Datenbank der klinischen Studie.</p> <p>Die Analysen zu EFS werden basierend auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt.</p> <p>Für EFS werden ein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt und das HR mit zweiseitigem 95%-KI anhand eines stratifizierten<sup>a</sup> Cox-Regressionsmodells geschätzt. Für Bindungen wird die Breslow-Methode verwendet. Außerdem werden Kaplan-Meier-Kurven, die mediane Überlebenszeit und 95%-KI dargestellt.</p>
<p>a: Stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv <math>\leq 6</math> Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv <math>&gt; 6</math> und <math>\leq 12</math> Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3)</p> <p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); HDT: Hochdosistherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); SD: Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease); TBI: Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation)</p>	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZUMA-7	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Im Anhang 4-G finden sich Auswertungen gemäß zentraler Beurteilung, in welcher Endpunkterheber verblindet waren. ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt EFS grundsätzlich als möglicherweise hoch verzerrt. Jedoch wird der Endpunkt EFS nach prädefinierten und anerkannten Kriterien ausgewertet, was eine Interpretation der Ereignisse erübrigt und dadurch eine mögliche Verzerrung vermindert. Dies wird auch durch Auswertungen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung, welche ergänzend in Anhang 4-G dargestellt werden und nur marginal von analogen Auswertungen gemäß Prüfarztbeurteilung abweichen, bekräftigt. Aus diesen Gründen wird nicht von einer

Verzerrung aufgrund der Interpretation des Ergebnisses ausgegangen, weshalb das Verzerrungspotenzial des Endpunktes EFS insgesamt als niedrig eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für EFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Axi-Cel N=180		SOCT N=179		Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Ereignisfreies Überleben	109 (61)	10,8 [5,0; 25,5]	143 (80)	2,3 [1,7; 3,1]	0,422 [0,327; 0,545] <0,0001

Datenschnitt: 25. Januar 2023  
 Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel  
 Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); HR: Hazard Ratio;  
 KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation;  
 RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy

Bis zum vorliegenden Datenschnitt hatten 60% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 80% der Patienten im Vergleichsarm ein EFS-Ereignis. Das mediane EFS betrug im Axi-Cel-Arm 10,8 Monate und im SOCT-Arm 2,3 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 0,422 [0,327; 0,545];  $p < 0,0001$ ). Das Risiko eines EFS-Ereignisses war damit unter der Behandlung mit Axi-Cel um 57,8% geringer als im Vergleichsarm.

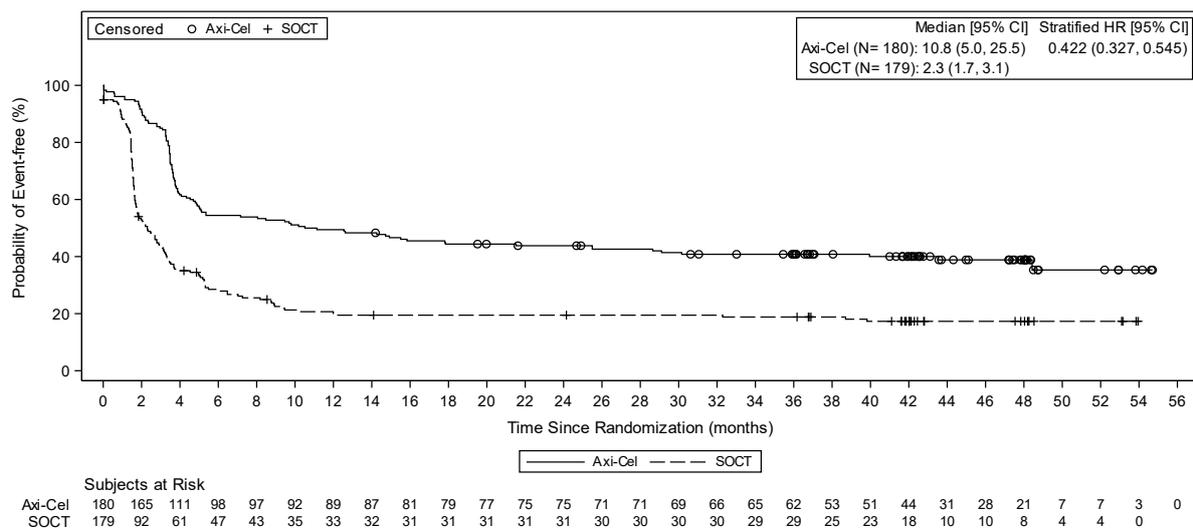


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot zu EFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS)

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.1.3 Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von PFS

Studie	Operationalisierung
ZUMA-7	<p>Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und Progression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Zensierungen wurden entsprechend der folgenden Kriterien durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Für Patienten, die bis zum Cut-off-Datum noch nicht verstorben sind und die Kriterien einer Progression nicht erfüllen, wird das PFS zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung zensiert.</li> <li>- Für Patienten, die ohne nachgewiesene Progression eine neue Lymphomtherapie (mit der Ausnahme von HDT, TBI für HDT und ASCT während eines therapieinduzierten Ansprechens gemäß Protokoll) begonnen haben, wird das PFS zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung vor Beginn der neuen Lymphomtherapie zensiert.</li> <li>- ASCT oder alloSCT, die während einem Ansprechen auf die Studientherapie durchgeführt werden, werden nicht als PFS-Ereignis betrachtet. Die zugehörige PFS-Ereigniszeit wird für Patienten aus dem Axi-Cel-Arm zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung vor der Stammzelltransplantation zensiert, und für Patienten aus dem Vergleichsarm zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung.</li> </ul> <p>Für die Analyse werden Progressionen verwendet, die durch den Prüfarzt bestimmt wurden.</p> <p>Die Analysen zu PFS wurden basierend auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt.</p> <p>Für PFS werden ein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt und das HR mit zweiseitigem 95%-KI anhand eines stratifizierten<sup>a</sup> Cox-Regressionsmodells geschätzt. Für Bindungen wird die Breslow Methode verwendet. Außerdem werden mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven die mediane progressionsfreie Überlebenszeit und das 95%-KI dargestellt.</p>
<p>a: Stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv &gt;6 und ≤12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3)</p> <p>alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; HDT: Hochdosis-therapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); TBI: Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation)</p>	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZUMA-7	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
a: In Anhang 4-G finden sich Auswertungen gemäß zentraler Beurteilung, in welcher Endpunkterheber verblindet waren. ITT: Intention-to-Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt PFS als möglicherweise hoch verzerrt. Jedoch wird der Endpunkt PFS nach prädefinierten und anerkannten Kriterien ausgewertet, was eine Interpretation der Ereignisse erübrigt und dadurch eine mögliche Verzerrung vermindert. Dies wird auch durch Auswertungen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung, welche ergänzend in Anhang 4-G dargestellt werden und nur marginal von analogen Auswertungen gemäß Prüfarztbeurteilung abweichen, bekräftigt. Aus diesen Gründen wird nicht von einer Verzerrung aufgrund der Interpretation des Ergebnisses ausgegangen, weshalb das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PFS insgesamt als niedrig eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel PFS – Full-Analysis-Set

Endpunkt	Axi-Cel N=180		SOCT N=179		Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Progressionsfreies Überleben	101 (56)	14,7 [5,4; 43,5]	106 (59)	3,7 [2,9; 5,3]	0,506 [0,383; 0,669] <0,0001
Datenschnitt: 25. Januar 2023					
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel					
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy					

Bis zum vorliegenden Datenschnitt hatten 56% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 59% der Patienten im Vergleichsarm eine Progression oder verstarben. Das mediane PFS betrug im Axi-Cel-Arm 14,7 Monate und im SOCT-Arm 3,7 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 0,506 [0,383; 0,669];  $p < 0,0001$ ). Das Risiko eines PFS-Ereignisses war damit unter der Behandlung mit Axi-Cel um 49,4% geringer als im Vergleichsarm.

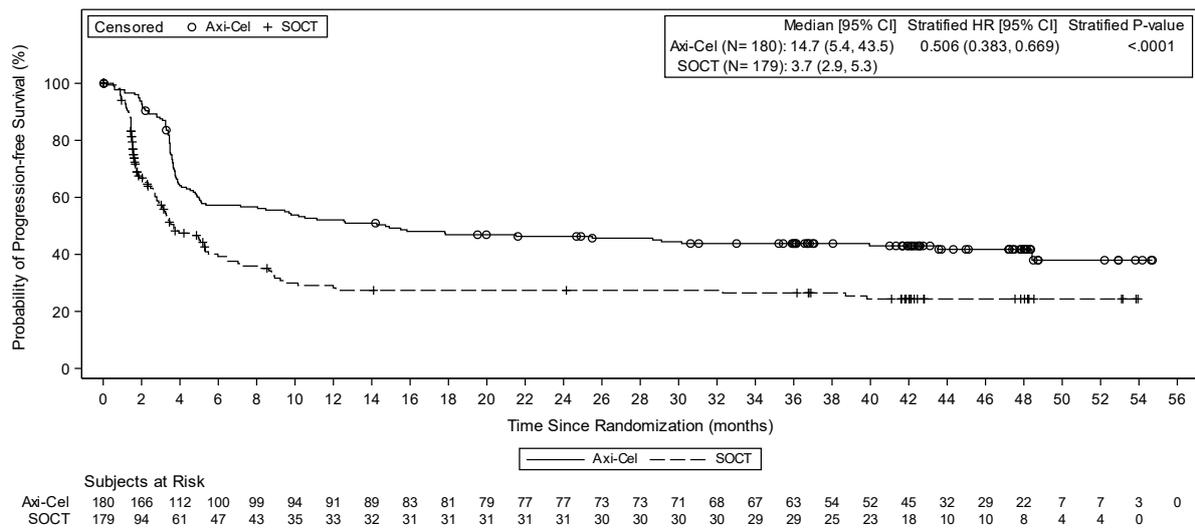


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot zu PFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS)

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); PFS: Progressionfreies Überleben (Progression-Free Survival); SOCT: Standard of Care Therapy

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

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.1.4 Objektive Ansprechrate (ORR)**

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von ORR

Studie	Operationalisierung
ZUMA-7	<p>Die ORR ist definiert als der Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) gemäß Lugano Klassifikation. Patienten, die bis zum Cut-off-Datum die Kriterien für ein objektives Ansprechen noch nicht erfüllt hatten, wurden als Non-Responder eingestuft.</p> <p>Die Analysen zu ORR wurden basierend auf dem Full-Analysis-Set und der Beurteilung des Ansprechens durch den Prüfarzt durchgeführt.</p> <p>Es werden die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit einem objektiven Ansprechen dargestellt. Für ORR sowie CR wird das Odds Ratio (OR) zusammen mit dem zugehörigen 95%-KI und einem 2-seitigen p-Wert aus einem stratifizierten<sup>a</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-Test dargestellt. Zudem werden das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) dargestellt.</p>
<p>a: Stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv &gt;6 und ≤12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3)</p> <p>CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval), OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index)</p>	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ORR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZUMA-7	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: In Anhang 4-G finden sich Auswertungen gemäß zentraler Beurteilung, in welcher Endpunkterheber verblindet waren. ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt ORR als möglicherweise hoch verzerrt. Jedoch wird der Endpunkt ORR nach prädefinierten und anerkannten Kriterien ausgewertet, was eine Interpretation der Ereignisse erübrigt und dadurch eine mögliche Verzerrung vermindert. Dies wird auch durch Auswertungen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung bekräftigt, welche ergänzend in Anhang 4-G dargestellt werden und nur marginal von analogen Auswertungen gemäß Prüfarztbeurteilung abweichen. Aus diesen Gründen wird nicht von einer Verzerrung aufgrund der Interpretation des Ergebnisses ausgegangen, weshalb das Verzerrungspotenzial des Endpunktes ORR insgesamt als niedrig eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Axi-Cel N=180	SOCT N=179	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert
ORR	149 (83)	80 (45)	38,09 [28,09; 47,02] <0,0001	1,85 [1,55; 2,21] <0,0001	6,44 [3,84; 11,20] <0,0001
CR	110 (61)	61 (34)	27,03 [16,38; 36,85] <0,0001	1,79 [1,42; 2,27] <0,0001	3,32 [2,06; 5,32] <0,0001

Datenschnitt: 25. Januar 2023  
 Ein RD >0, RR >1 bzw. OR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel  
 Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOCT: Standard of Care Therapy

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Ansprechrates nach Kategorien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Axi-Cel N=180	SOCT N=179
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
ORR, davon	149 (83)	80 (45)
CR	110 (61)	61 (34)
PR	39 (22)	19 (11)
SD	9 (5)	30 (17)

Endpunkt	Axi-Cel N=180	SOCT N=179
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
PD	17 (9)	55 (31)
Nicht evaluierbar	1 (1)	0 (0)
Nicht evaluiert	4 (2)	14 (8)

Datenschnitt: 25. Januar 2023

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PD: Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease); SOCT: Standard of Care Therapy

Bis zum vorliegenden Datenschnitt hatten 83% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 45% der Patienten im Vergleichsarm ein objektives Ansprechen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (relatives Risiko (RR) [95%-KI]: 1,85 [1,55; 2,21];  $p < 0,0001$ ). Ein vollständiges Ansprechen hatten 61% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 34% der Patienten im SOCT-Arm. Auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (RR [95%-KI]: 1,79 [1,42; 2,27];  $p < 0,0001$ ).

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

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.1.5 Dauer des Ansprechens (DOR)**

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von DOR

Studie	Operationalisierung
ZUMA-7	<p>Die DOR ist definiert als die Zeit vom ersten Ansprechen bis zur Progression oder Tod jeglicher Ursache. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die ein objektives Ansprechen gemäß Lugano Klassifikation und verblindeter zentraler Beurteilung aufwiesen. Die folgenden Kriterien definieren dabei die Zensierungsregeln:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Für Patienten, die bis zum Cut-off-Datum noch nicht verstorben sind und die Kriterien einer Progression nicht erfüllen, wird die DOR zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung zensiert.</li> <li>- Für Patienten, die ohne nachgewiesener Progression eine neue Lymphomtherapie (mit der Ausnahme von HDT, TBI für HDT und ASCT während eines therapieinduzierten Ansprechens gemäß Protokoll) begonnen haben, wird die DOR zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung vor Beginn der neuen Lymphomtherapie zensiert.</li> <li>- Für Patienten, die während eines Ansprechens auf die Studientherapie eine ASCT oder alloSCT durchgeführt haben, wird die DOR für Patienten aus dem Axi-Cel-Arm zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung vor der Stammzelltransplantation zensiert, und für Patienten aus dem Vergleichsarm zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung (einschließlich Krankheitsbeurteilungen nach der ASCT).</li> </ul> <p>Die Analysen zur DOR wurden basierend auf dem Full-Analysis-Set (ausschließlich der Patienten ohne objektives Ansprechen) durchgeführt.</p> <p>Für DOR werden ein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt und das HR mit zweiseitigem 95%-KI anhand eines stratifizierten<sup>a</sup> Cox-Regressionsmodells geschätzt. Für Bindungen wird die Breslow Methode verwendet. Außerdem werden Kaplan-Meier-Kurven, die mediane Dauer des Ansprechens und 95%-KI dargestellt.</p> <p>a: Stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv &gt;6 und ≤12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3)</p> <p>alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HDT: Hochdosistherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); TBI: Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation)</p>

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DOR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZUMA-7	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig

a: In Anhang 4-G finden sich Auswertungen gemäß zentraler Beurteilung, in welcher Endpunkterheber verblindet waren.  
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt DOR als möglicherweise hoch verzerrt. Jedoch wird der Endpunkt DOR nach prädefinierten und anerkannten Kriterien ausgewertet, was eine Interpretation der Ereignisse erübrigt und dadurch eine mögliche Verzerrung vermindert. Dies wird auch durch Auswertungen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung, welche ergänzend in Anhang 4-G dargestellt werden und nur marginal von analogen Auswertungen gemäß Prüfarztbeurteilung abweichen, bekräftigt. Aus diesen Gründen wird nicht von einer Verzerrung aufgrund der Interpretation des Ergebnisses ausgegangen, weshalb das Verzerrungspotenzial des Endpunktes DOR insgesamt als niedrig eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für DOR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Axi-Cel N=149 <sup>a</sup>		SOCT N=80 <sup>a</sup>		Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Dauer des Ansprechens	73 (49)	41,7 [13,6; NE]	43 (54)	7,8 [5,0; NE]	0,791 [0,539; 1,162] 0,1144

Datenschnitt: 25. Januar 2023  
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel  
a: Full-Analysis-Set (ausschließlich der Patienten ohne objektives Ansprechen)  
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy

Bis zum vorliegenden Datenschnitt hatten 49% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 54% der Patienten im Vergleichsarm ein DOR-Ereignis. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug im Axi-Cel-Arm 41,7 Monate und im SOCT-Arm 7,8 Monate. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,791 [0,539; 1,162];  $p=0,1144$ ).

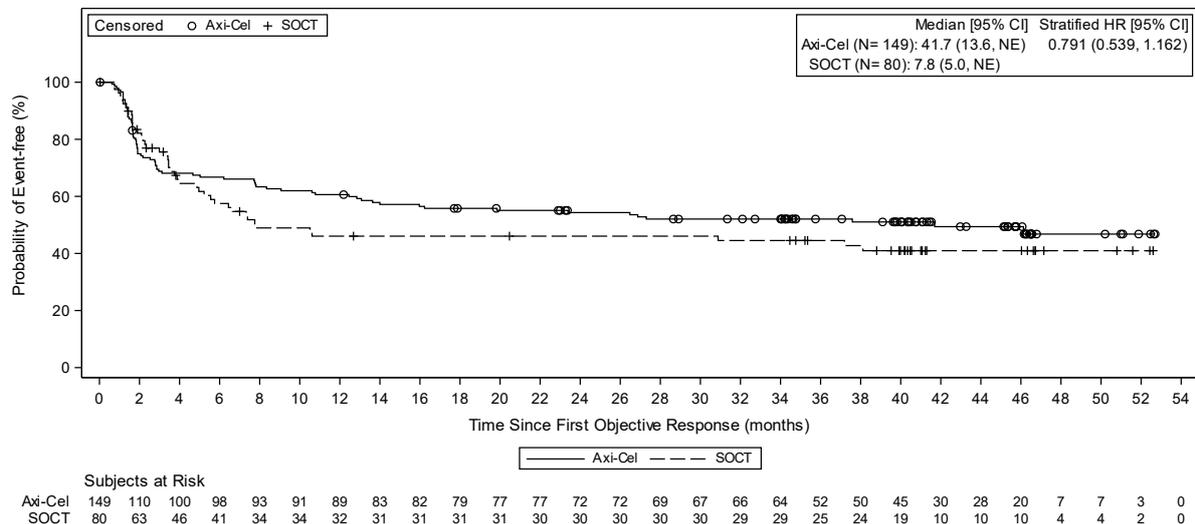


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot zu DOR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS)

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); SOCT: Standard of Care Therapy

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

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.1.6 Symptomatik anhand der EQ-5D-5L VAS**

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Symptomatik anhand der EQ-5D-5L VAS

Studie	Operationalisierung
ZUMA-7	<p>Die EQ-5D VAS ist Teil des krankheitsübergreifenden Selbsterhebungsinstruments EQ-5D-5L. Anhand der VAS bewerten die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand in einem Bereich von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Die Erhebung des Fragebogens EQ-5D-5L inklusive VAS erfolgte zum Screening, zum Start der Chemotherapie (5 Tage vor der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. 5 Tage nach der Randomisierung im Vergleichsarm), am Tag der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. am Tag der Stammzelltransplantation im Vergleichsarm, sowie an den Studientagen 50, 100 und 150 und zu den Monaten 9, 12, 15, 18, 21 und 24 im Rahmen des Langzeit Follow-up</p> <p>Bei der Time-to-event-Analyse wird die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement, TUDI) in der VAS betrachtet. Dabei wird die Analyse mittels der MID von 15 Punkten durchgeführt. Ergänzend wird eine analoge Analyse für die präspezifizierte MID von sieben Punkten dargestellt. Die TUDI wird anhand eines Kaplan-Meier basierten Competing-Risk-Modells, das den Tod als konkurrierendes Ereignis kontrolliert, geschätzt. Eine Verbesserung wurde nur dann als anhaltende Verbesserung gewertet, wenn ein Patient den Grenzwert für eine Verbesserung erreicht hat und sich zu keinem späteren Zeitpunkt mehr unter diesen Grenzwert verschlechtert hat. Patienten ohne anhaltende Verbesserung wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung der VAS zensiert. Für den Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-5L VAS wird ein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt und das HR mit zweiseitigem 95%-KI anhand eines stratifizierten<sup>a</sup> Cox-Regressionsmodells geschätzt. Außerdem werden Plots der kumulativen Inzidenzfunktionen, die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung und 95%-KI dargestellt.</p> <p>Mittels einer MMRM-Analyse wird die Veränderung zu Baseline (Screening) über die Zeit betrachtet. Dabei werden folgende prädefinierte Zeitpunkte von Interesse herangezogen: Studientage 100 und 150, Monat 9, 12 und 15. Das Modell enthält die Variablen Behandlungsarm, Zeitpunkt und Interaktion aus Behandlungsarm und Zeitpunkt, sowie die Kovariablen Ansprechen auf die Erstlinientherapie und AAIPI. Zudem werden Verlaufsgrafiken der Veränderung zu Baseline über die Zeit dargestellt. Die Ergebnisse der MMRM-Analyse finden sich in Anhang 4-G.</p>
<p>a: Stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv &gt;6 und ≤12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3)</p> <p>AAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index (Age adjusted International Prognostic Index); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed-Effect Models Repeated Measures; sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)</p>	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZUMA-7	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt EQ-5D-5L VAS als möglicherweise hoch verzerrt.

Die Tabelle der Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS finden sich in Anhang 4-G.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Axi-Cel N=165		SOCT N=131		Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
EQ-5D-5L VAS - Verbesserung um 15Punkte	27 (16)	NE [NE; NE]	12 (9)	NE [NE; NE]	1,63 [0,83; 3,22] 0,1585
EQ-5D-5L VAS - Verbesserung um 7 Punkte (ergänzend)	49 (30)	NE [NE; NE]	25 (19)	NE [NE; NE]	1,52 [0,94; 2,45] 0,0858
Datenschnitt: 18. März 2021 Ein HR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)					

Bis zum vorliegenden Datenschnitt hatten 16% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 9% der Patienten im Vergleichsarm eine anhaltende Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um 15 Punkte. Die mediane Zeit war dabei in beiden Armen nicht erreicht. Es zeigt sich ein numerischer Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 1,63 [0,83; 3,22];  $p=0,1585$ ), welcher nicht statistisch signifikant ist.

Die ergänzend dargestellte Analyse mittels der Minimal Important Difference (MID) von 7 Punkten zeigt ein analoges Ergebnis.

Der numerische Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel in den hier dargestellten Analysen der Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung deckt sich mit der in Anhang 4-G dargestellten MMRM-Analyse, welche insbesondere zu den prädefinierten Zeitpunkten Tag 100 bzw. Tag 150 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Axi-Cel zeigt.

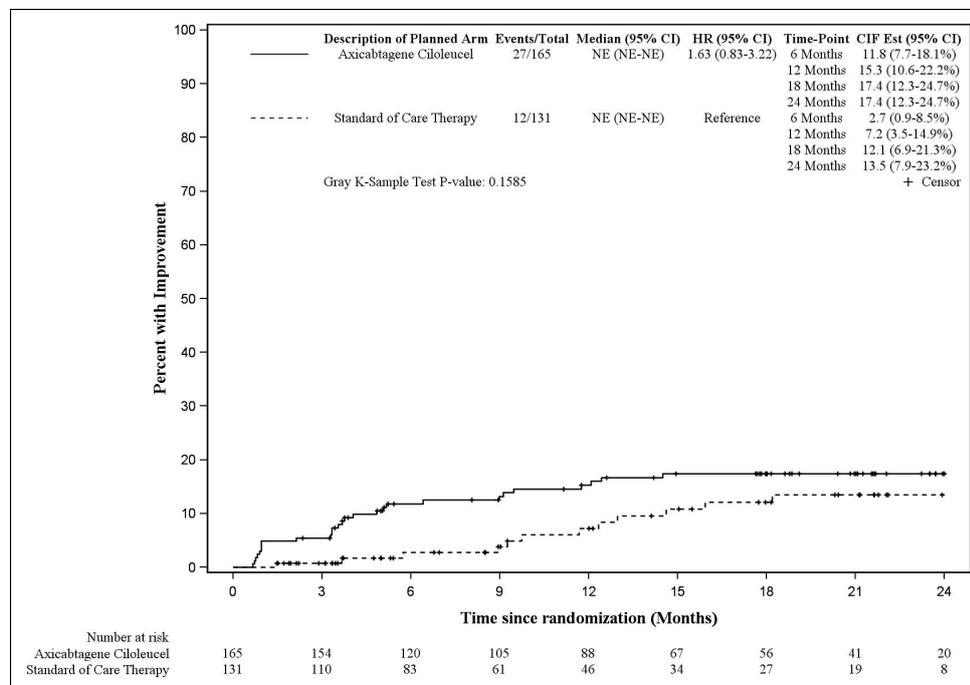


Abbildung 7: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um 15 Punkte (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)

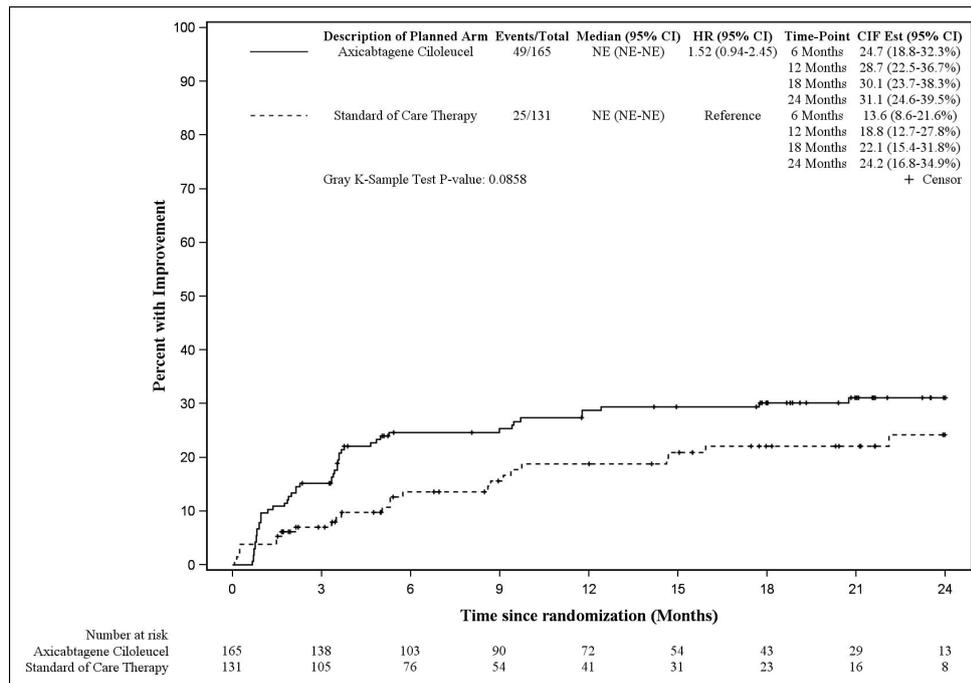


Abbildung 8: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um 7 Punkte – ergänzende Darstellung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)

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

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.1.7 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30**

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
ZUMA-7	<p>Anhand der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-items (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö) wird die Symptomatik dargestellt.</p> <p>Die Erhebung des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfolgte zu Screening, zum Start der Chemotherapie (5 Tage vor der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. 5 Tage nach der Randomisierung im Vergleichsarm), am Tag der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. am Tag der Stammzelltransplantation im Vergleichsarm, sowie an den Studientagen 50, 100 und 150 und zu den Monaten 9, 12, 15, 18, 21 und 24 im Rahmen des Langzeit Follow-up.</p> <p>Die Analysen wurden basierend auf dem QoL-Analysis-Set durchgeführt, das alle Patienten des Full-Analysis-Set, die sowohl zu Baseline als auch zu mindestens einem Zeitpunkt nach der Randomisierung bis Studientag 150 einen Wert haben, enthält.</p> <p>Bei der Time-to-event-Analyse wird die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement, TUDI) in der jeweiligen Skala bzw. dem jeweiligen Item um mindestens zehn Punkte betrachtet. Die TUDI wird anhand eines Kaplan-Meier-basierten Competing-Risk-Modells, das den Tod als konkurrierendes Ereignis kontrolliert, geschätzt. Eine Verbesserung wurde nur dann als anhaltende Verbesserung gewertet, wenn ein Patient den Grenzwert für eine Verbesserung erreicht hat und sich zu keinem späteren Zeitpunkt mehr unter diesen Grenzwert verschlechtert hat. Patienten ohne anhaltende Verbesserung wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung des Fragebogens zensiert. Für die Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 werden ein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt und das HR mit zweiseitigem 95%-KI anhand eines stratifizierten<sup>a</sup> Cox-Regressionsmodells geschätzt. Außerdem werden Plots der kumulativen Inzidenzfunktionen, die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung und 95%-KI dargestellt.</p> <p>Mittels einer MMRM-Analyse wird die Veränderung zu Baseline (Screening) über die Zeit betrachtet. Dabei werden folgende prädefinierte Zeitpunkte von Interesse herangezogen: Studientage 100 und 150, Monat 9, 12 und 15. Das Modell enthält die Variablen: Behandlungsarm, Zeitpunkt, sowie Interaktion aus Behandlungsarm und Zeitpunkt, als auch die Kovariablen: Ansprechen auf die Erstlinientherapie und AAIPI. Zudem werden Verlaufsgrafiken der Veränderung zu Baseline über die Zeit dargestellt. Die Ergebnisse der MMRM-Analyse finden sich in Anhang 4-G.</p>
<p>a: Stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv <math>\leq 6</math> Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv <math>&gt; 6</math> und <math>\leq 12</math> Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3)</p> <p>AAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index (Age adjusted International Prognostic Index); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); MMRM: Mixed-Effect Models Repeated Measures; QoL: Lebensqualität (Quality of Life); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement)</p>	

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZUMA-7	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention-to-Treat; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) als möglicherweise hoch verzerrt.

Die Tabellen der Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) finden sich in Anhang 4-G.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Axi-Cel N=165		SOCT N=131		Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
EORTC QLQ-C30 Fatigue – TUDI	40 (24)	NE [NE; NE]	18 (14)	NE [NE; NE]	1,70 [0,98; 2,97] 0,0606
EORTC QLQ-C30 Schmerzen – TUDI	40 (24)	NE [NE; NE]	32 (24)	NE [NE; NE]	0,91 [0,57; 1,45] 0,6911
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – TUDI	14 (8)	NE [NE; NE]	4 (3)	NE [NE; NE]	2,69 [0,89; 8,17] 0,0683
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – TUDI	33 (20)	NE [NE; NE]	10 (8)	NE [NE; NE]	2,59 [1,27; 5,29] 0,0060

Endpunkt	Axi-Cel N=165		SOCT N=131		Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – TUDI	26 (16)	NE [NE; NE]	12 (9)	NE [NE; NE]	1,65 [0,83; 3,28] 0,1458
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – TUDI	45 (27)	NE [NE; NE]	26 (20)	NE [NE; NE]	1,30 [0,80; 2,10] 0,2891
EORTC QLQ-C30 Verstopfung – TUDI	20 (12)	NE [NE; NE]	16 (12)	NE [NE; NE]	0,91 [0,48; 1,75] 0,7825
EORTC QLQ-C30 Diarrhö – TUDI	20 (12)	NE [NE; NE]	10 (8)	NE [NE; NE]	1,55 [0,72; 3,32] 0,2526

Datenschnitt: 18. März 2021

Ein HR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy; TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement)

In den meisten Symptomatik-Skalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens war der Anteil der Patienten mit anhaltender Verbesserung im Axi-Cel-Arm höher als im SOCT-Arm. Die einzigen Ausnahmen waren die Skalen Schmerz (jeweils 24% in beiden Behandlungsarmen) und Verstopfung (jeweils 12% in beiden Behandlungsarmen).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Axi-Cel zeigte sich in der Skala Dyspnoe (HR [95%-KI], p-Wert: 2,59 [1,27; 5,29], 0,0060).

Für keine der Skalen und in keinem Behandlungsarm war die mediane Zeit erreicht.

Die numerischen Behandlungsunterschiede zugunsten von Axi-Cel in den hier dargestellten Analysen der Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung decken sich mit den in Anhang 4-G dargestellten MMRM-Analysen, welche insbesondere zu den prädefinierten Zeitpunkten Tag 100 bzw. Tag 150 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Axi-Cel zeigen.

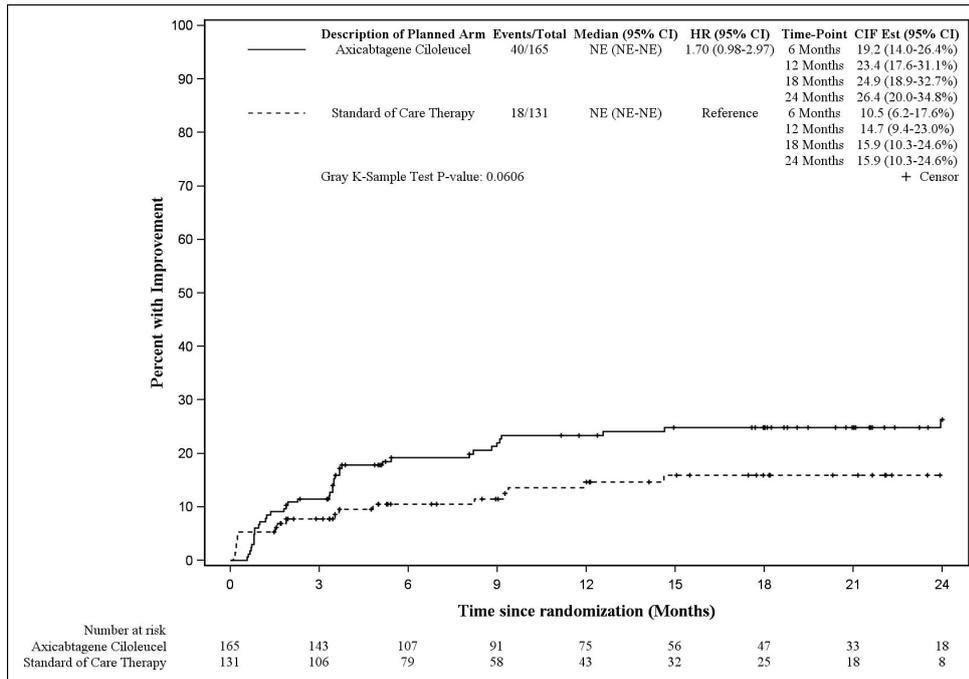


Abbildung 9: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Fatigue – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

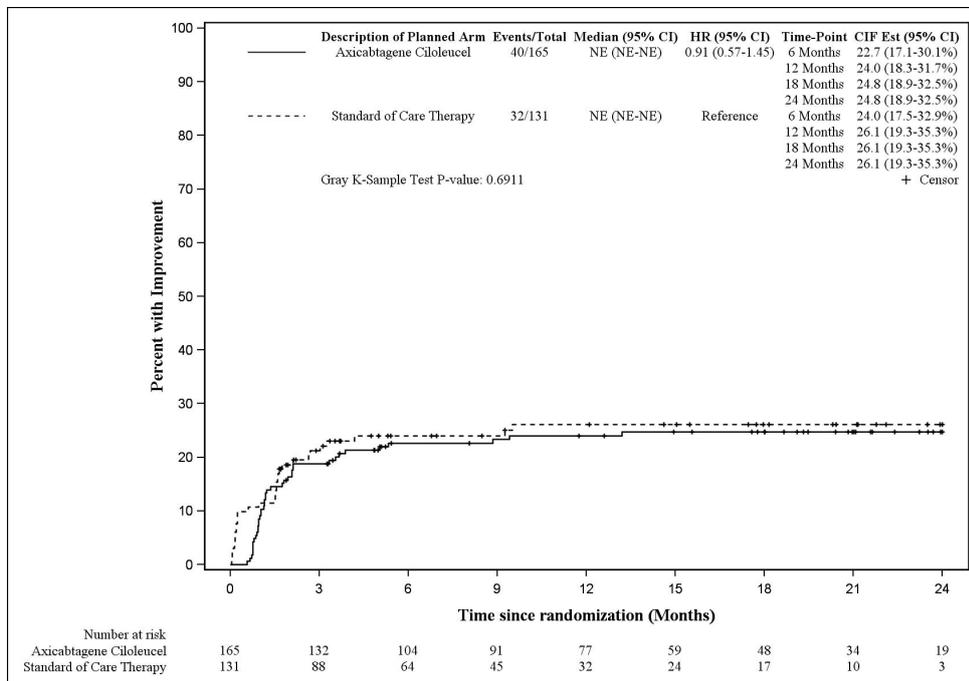


Abbildung 10: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Schmerzen – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

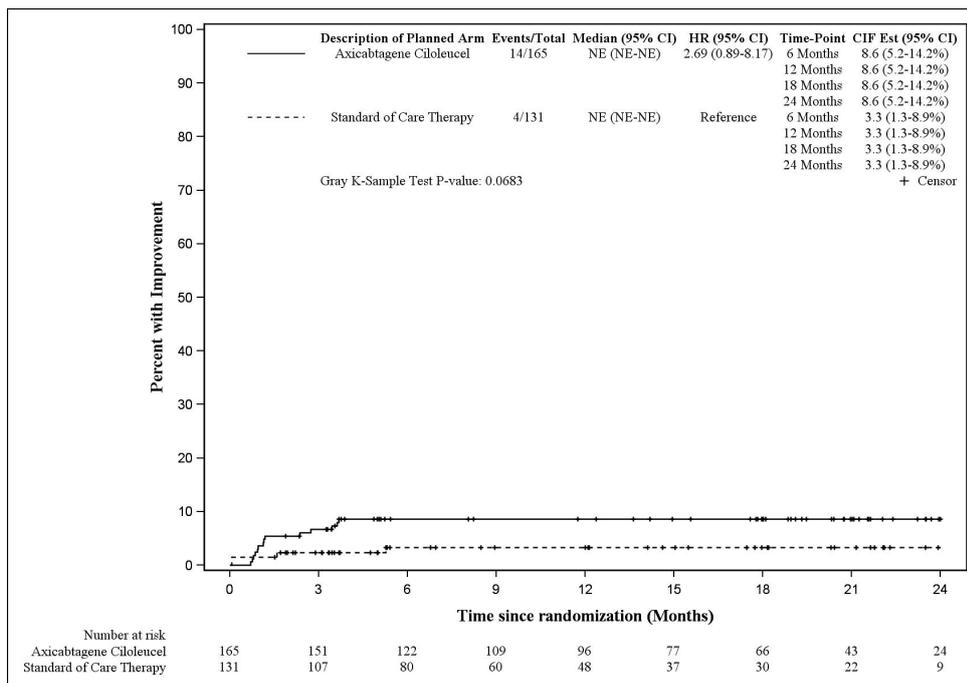


Abbildung 11: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

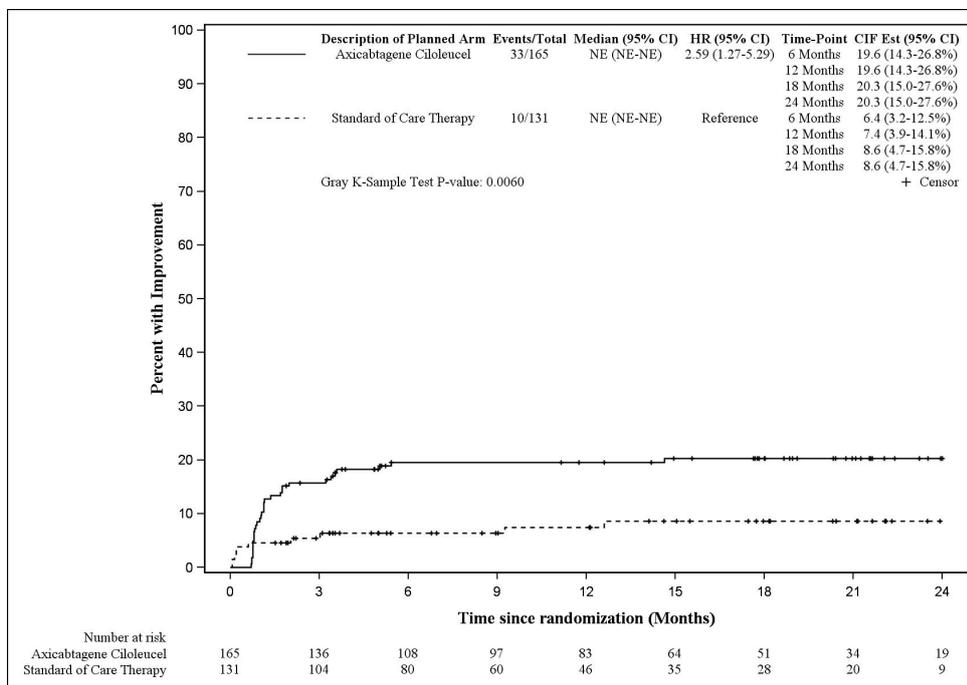


Abbildung 12: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

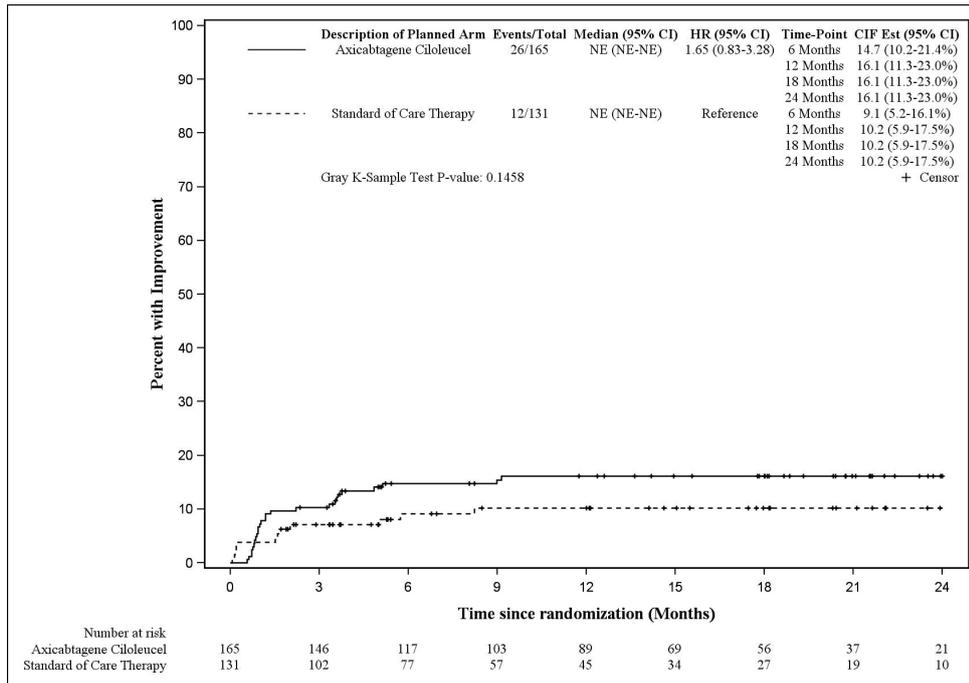


Abbildung 13: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

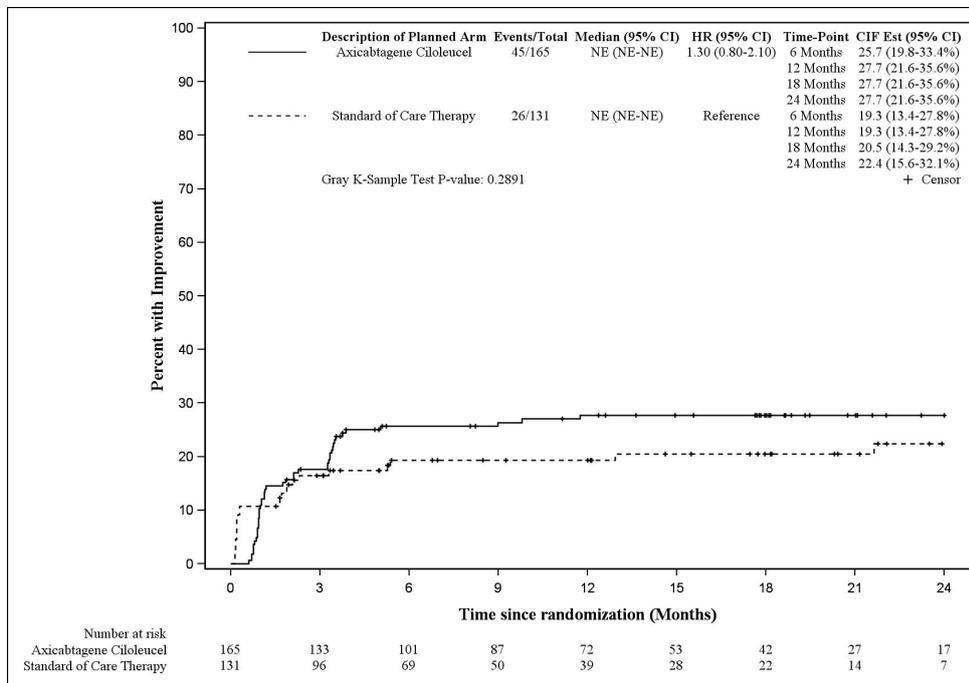


Abbildung 14: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

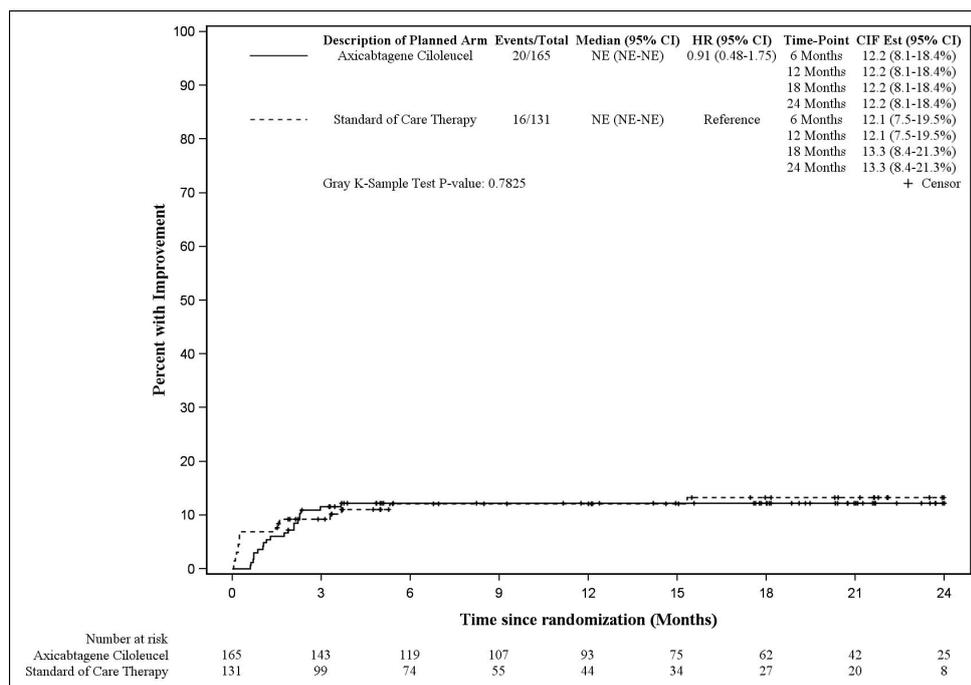


Abbildung 15: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Verstopfung – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

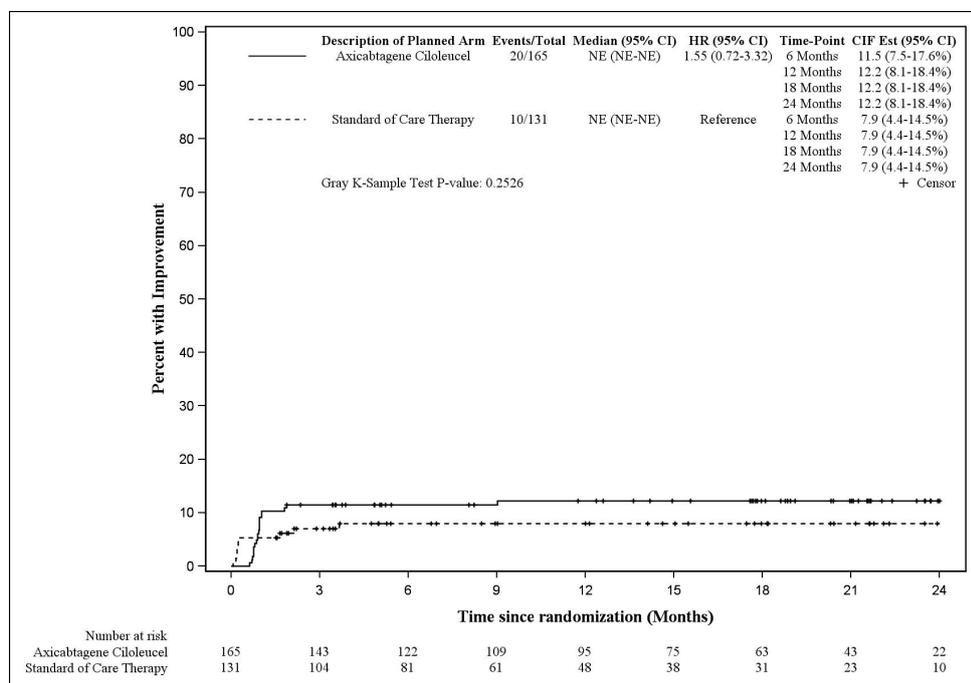


Abbildung 16: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Diarrhö – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
ZUMA-7	<p>Anhand der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion) und dem globalen Gesundheitsstatus wird die HRQoL dargestellt.</p> <p>Die Erhebung des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfolgte zum Screening, zum Start der Chemotherapie (5 Tage vor der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. 5 Tage nach der Randomisierung im Vergleichsarm), am Tag der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. am Tag der Stammzelltransplantation im Vergleichsarm, sowie an den Studientagen 50, 100 und 150 und zu den Monaten 9, 12, 15, 18, 21 und 24 im Rahmen des Langzeit Follow-up.</p> <p>Die Analysen wurden basierend auf dem QoL-Analysis-Sets durchgeführt, das alle Patienten des Full-Analysis-Sets, die sowohl zu Baseline als auch zu mindestens einem Zeitpunkt nach der Randomisierung bis Studientag 150 einen Wert haben, enthält.</p> <p>Bei der Time-to-event-Analyse wird die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement, TUDI) in der jeweiligen Skala bzw. dem jeweiligen Item um mindestens zehn Punkte betrachtet. Die TUDI wird anhand eines Kaplan-Meier-basierten Competing-Risk-Modells, das den Tod als konkurrierendes Ereignis kontrolliert, geschätzt. Eine Verbesserung wurde nur dann als anhaltende Verbesserung gewertet, wenn ein Patient den Grenzwert für eine Verbesserung erreicht hat und sich zu keinem späteren Zeitpunkt mehr unter diesen Grenzwert verschlechtert hat. Patienten ohne anhaltende Verbesserung wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung des Fragebogens zensiert. Für die Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 werden ein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt und das HR mit zweiseitigem 95%-KI anhand eines stratifizierten<sup>a</sup> Cox-Regressionsmodells geschätzt. Außerdem werden Plots der kumulativen Inzidenzfunktionen, die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung und 95%-KI dargestellt.</p> <p>Mittels einer MMRM-Analyse wird die Veränderung zu Baseline (Screening) über die Zeit betrachtet. Dabei werden folgende prädefinierte Zeitpunkte von Interesse herangezogen: Studientage 100 und 150, Monat 9, 12 und 15. Das Modell enthält die Variablen Behandlungsarm, Zeitpunkt und Interaktion aus Behandlungsarm und Zeitpunkt, sowie die Kovariablen Ansprechen auf die Erstlinientherapie und AAIPI. Zudem werden Verlaufsgrafiken der Veränderung zu Baseline über die Zeit dargestellt. Die Ergebnisse der MMRM-Analyse finden sich in Anhang 4-G.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>a: Stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv &gt;6 und ≤12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3)</p> <p>AAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index (Age adjusted International Prognostic Index); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life); KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); MMRM: Mixed-Effect Models Repeated Measures; QoL: Lebensqualität (Quality of Life); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement)</p>

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZUMA-7	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention-to-Treat; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) als möglicherweise hoch verzerrt.

Die Tabelle der Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) finden sich in Anhang 4-G.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Axi-Cel N=165		SOCT N=131		Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – TUDI	18 (11)	NE [NE; NE]	7 (5)	NE [NE; NE]	1,89 [0,79; 4,53] 0,1468
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – TUDI	29 (18)	NE [NE; NE]	12 (9)	NE [NE; NE]	1,79 [0,91; 3,51] 0,0852
EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion – TUDI	22 (13)	NE [NE; NE]	21 (16)	NE [NE; NE]	0,78 [0,43; 1,41] 0,4044
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion – TUDI	26 (16)	NE [NE; NE]	15 (11)	NE [NE; NE]	1,30 [0,69; 2,45] 0,4166
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion – TUDI	39 (24)	NE [NE; NE]	21 (16)	NE [NE; NE]	1,42 [0,83; 2,41] 0,2034
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – TUDI	31 (19)	NE [NE; NE]	18 (14)	NE [NE; NE]	1,24 [0,70; 2,21] 0,4731

Datenschnitt: 18. März 2021  
 Ein HR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel  
 Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy; TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement)

In den meisten Skalen der Domäne gesundheitsbezogene Lebensqualität des Fragebogens EORTC QLQ-C30 war der Anteil der Patienten mit anhaltender Verbesserung im Axi-Cel-Arm höher als im Vergleichsarm. Die einzige Ausnahme war die Skala kognitive Funktion (13% im Axi-Cel-Arm und 16% im SOCT-Arm).

Der numerische Unterschied anhand des HR war für keine der Skalen statistisch signifikant.

Für keine der Skalen und in keinem Behandlungsarm war die mediane Zeit erreicht.

Die numerischen Behandlungsunterschiede zugunsten von Axi-Cel in den hier dargestellten Analysen der Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung decken sich mit den in Anhang 4-G dargestellten MMRM-Analysen, welche insbesondere zu den prädefinierten Zeitpunkten Tag 100 bzw. Tag 150 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Axi-Cel zeigen.

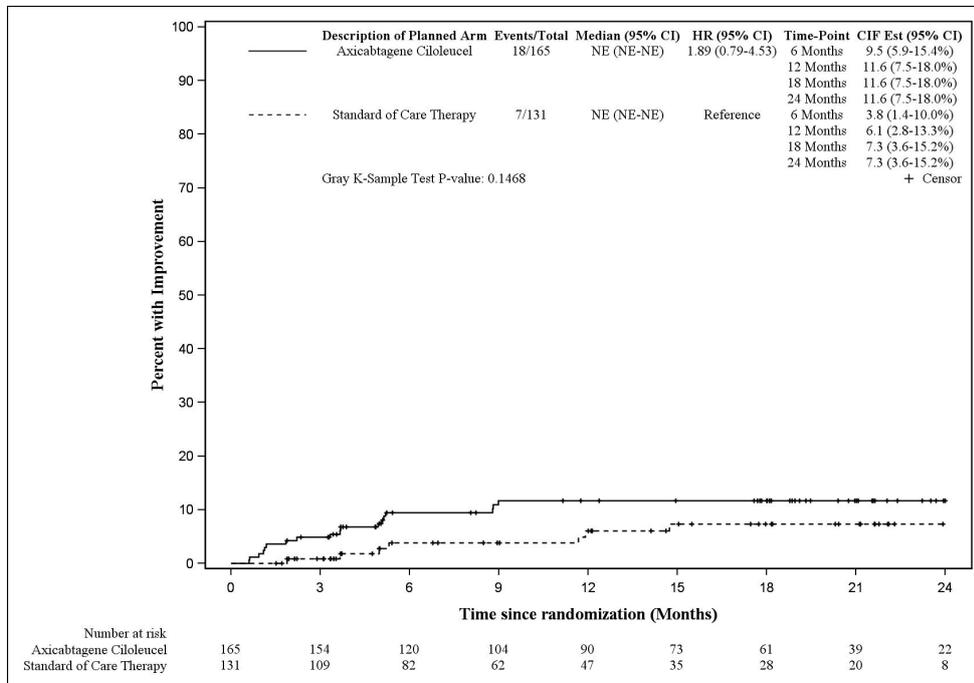


Abbildung 17: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS)  
 CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function);  
 EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable)

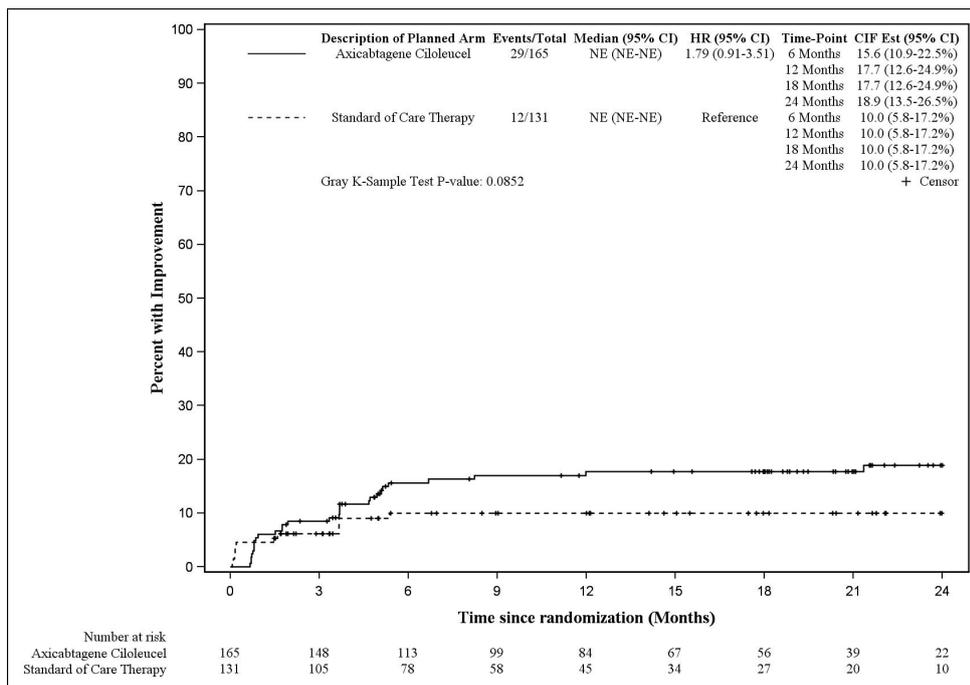


Abbildung 18: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

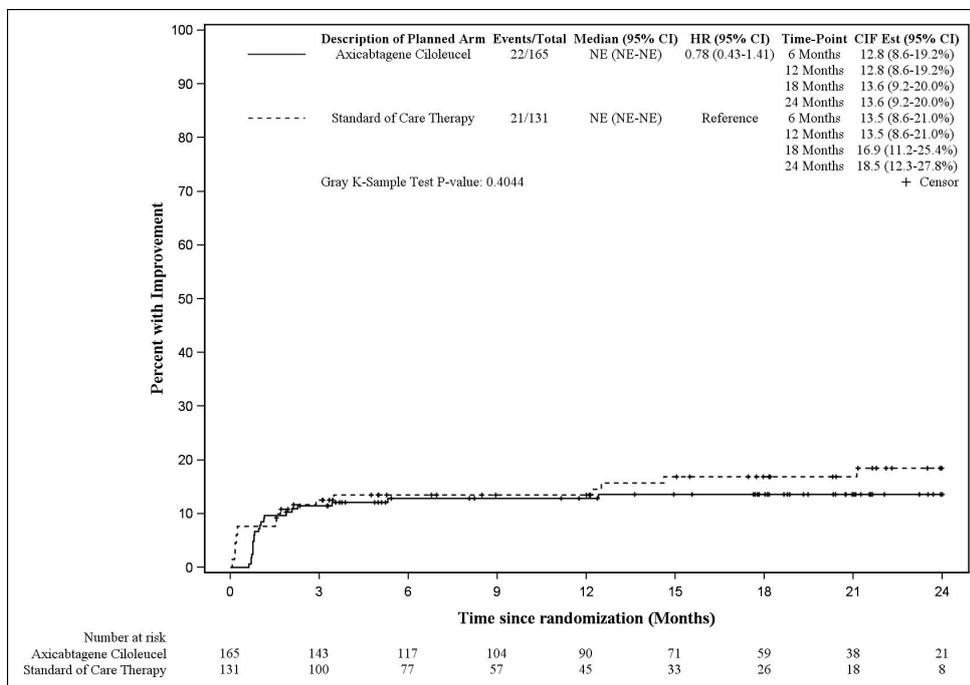


Abbildung 19: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

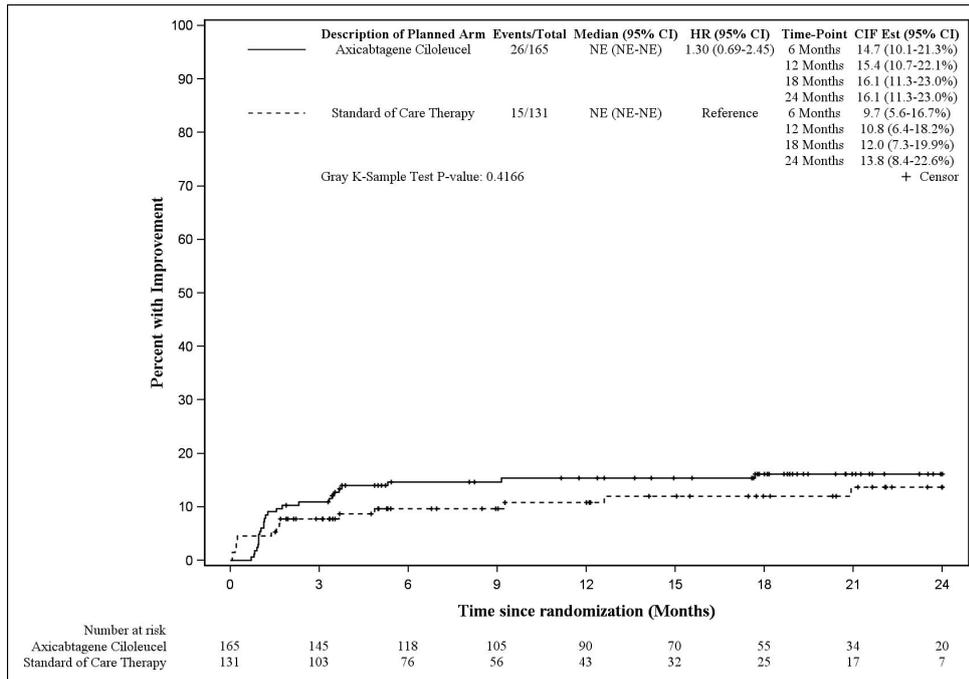


Abbildung 20: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS)  
 CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

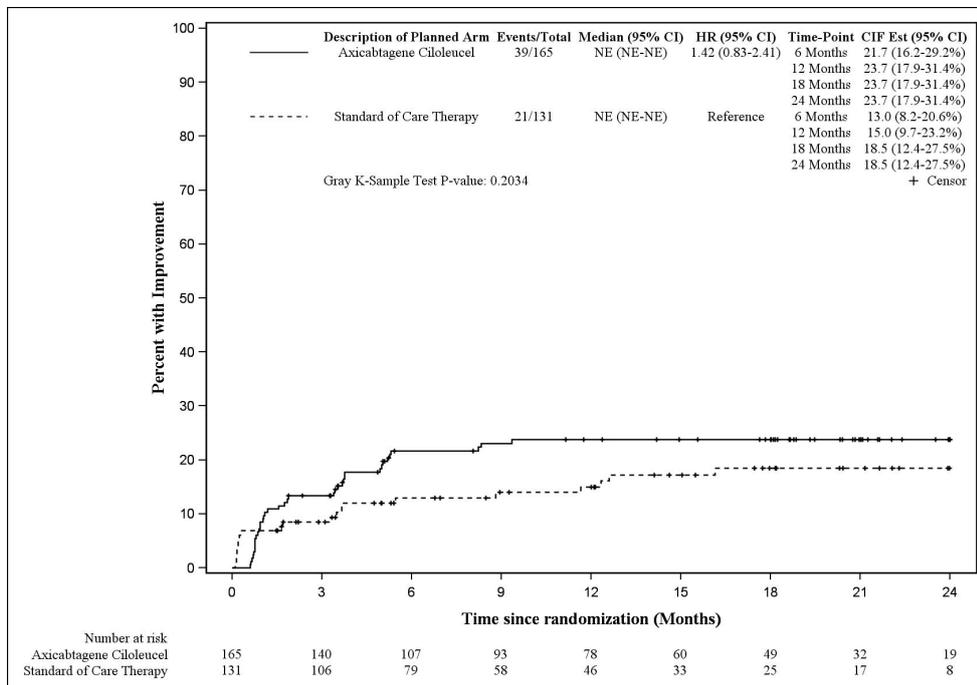


Abbildung 21: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 soziale Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS)  
 CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

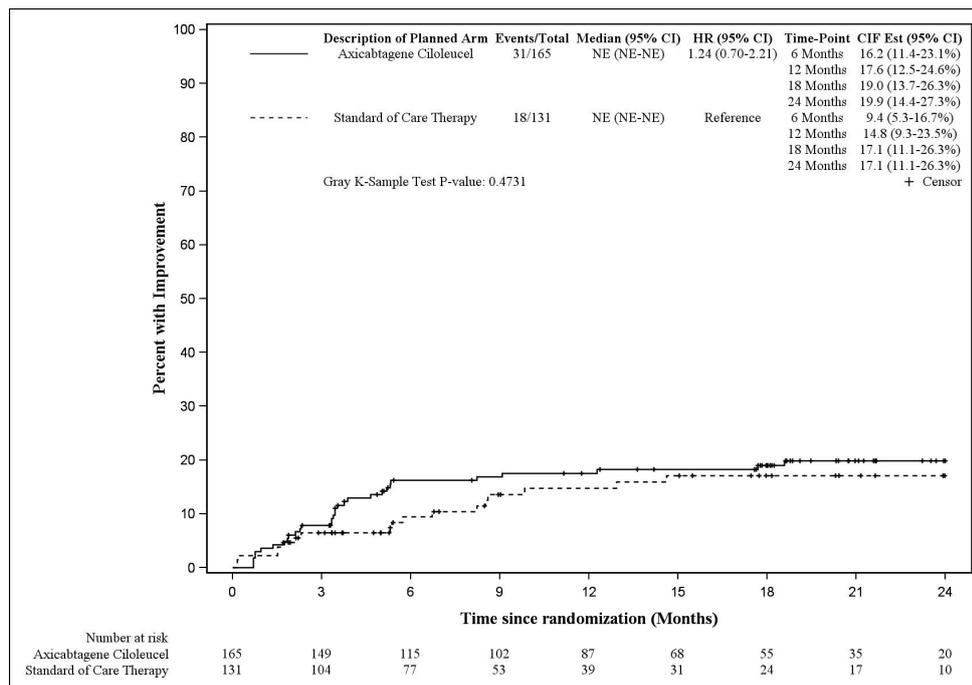


Abbildung 22: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ZUMA-7	Unerwünschte Ereignisse wurden im Zeitraum zwischen der Randomisierung und Studientag 150 oder dem Wechsel auf eine andere Lymphomtherapie, je nachdem was zuerst eintrat, erfasst. Für eingeschlossene Patienten, die die Infusion mit Axi-Cel nicht erhalten

Studie	Operationalisierung
	<p>haben, endet die Erhebung der unerwünschten Ereignisse 30 Tage nach der letzten Prozedur (z. B. Leukapherese, konditionierende Chemotherapie). Die Codierung erfolgte nach MedDRA Version 23.1 und die Einteilung des Schweregrads nach CTCAE Version 4.03.</p> <p>Die Analysen zu den unerwünschten Ereignissen werden basierend auf dem Safety-Analysis-Set durchgeführt. Es werden unstratifizierte Analysen für dichotome Endpunkte durchgeführt.</p> <p>Folgende Gesamtraten werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unerwünschte Ereignisse (inklusive behandlungsassoziierte UE)</li> <li>- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inklusive behandlungsassoziierte SUE)</li> <li>- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) (inklusive behandlungsassoziierte UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>- Todesfälle</li> </ul> <p>Häufige UE werden auf Basis der SOC und PT dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UE bei <math>\geq 10\%</math> der Patienten und mindestens 10 Patienten)</li> <li>- UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> und SUE bei <math>\geq 5\%</math> der Patienten und mindestens 10 Patienten</li> </ul> <p>Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRS</li> <li>- Neurologische Ereignisse</li> <li>- Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie)</li> <li>- Infektionen</li> <li>- Hypogammaglobulinämie</li> </ul> <p>Ferner werden für die UE von speziellem Interesse CRS sowie neurologische Ereignisse jeweils die Zeit bis zum Auftreten sowie die Dauer der Ereignisse dargestellt.</p>
	<p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucl; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZUMA-7	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt UE als möglicherweise hoch verzerrt.

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

#### Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
UE aller Grade	170 (100)	168 (100)	0 [NE; NE]; NE	1 [NE; NE]; NE	NE [NE; NE]; NE
UE aller Grade (behandlungs- assoziiert)	163 (96)	160 (95)	0,64 [-4,53; 5,90]; 0,7840	1,01 [0,96; 1,05]; 0,7738	1,16 [0,36; 3,83]; 0,7991
Grad $\geq 3$	155 (91)	140 (83)	7,84 [0,27; 15,46]; 0,0306	1,09 [1,01; 1,19]; 0,0320	2,07 [1,02; 4,35]; 0,0341
Grad $\geq 3$ (behandlungs- assoziiert)	112 (66)	131 (78)	-12,09 [-21,78; -2,09]; 0,0140	0,84 [0,74; 0,97]; 0,0142	0,55 [0,33; 0,91]; 0,0156

Endpunkt	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
Grad 5	17 (10)	7 (4)	5,83 [-0,17; 12,06]; 0,0401	2,40 [1,02; 5,64]; 0,0445	2,52 [0,96; 7,38]; 0,0552
Grad 5 (behandlungs- assoziiert)	1 (1)	2 (1)	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
SUE	95 (56)	78 (46)	9,45 [-1,60; 20,20]; 0,0826	1,20 [0,98; 1,49]; 0,0841	1,46 [0,93; 2,30]; 0,1011
SUE (behandlungs- assoziiert)	63 (37)	59 (35)	1,94 [-8,65; 12,46]; 0,7022	1,06 [0,79; 1,40]; 0,7106	1,09 [0,68; 1,75]; 0,7339

Datenschnitt: 25. Januar 2023  
Ein RD <0, RR <1 bzw. OR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel  
a: Aufgrund der niedrigen Ereigniszahlen wurde kein Effektschätzer berechnet.  
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOCT: Standard of Care Therapy; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Alle Patienten beider Studienarme hatten im Studienverlauf ein unerwünschtes Ereignis (UE). UE der Grade  $\geq 3$  traten bei 155 Patienten (91%) im Axi-Cel-Arm und 140 Patienten (83%) im SOCT-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel (RR, [95%-KI]; p-Wert: 1,09 [1,01; 1,19]; 0,0320). 66% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 78% im SOCT-Arm hatten behandlungsassoziierte UE der Grade  $\geq 3$ . Dabei war der Behandlungsunterschied statistisch signifikant zugunsten von Axi-Cel (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,84 [0,74; 0,97]; 0,0142). UE von Grad 5 traten bei 17 Patienten (10%) im Axi-Cel-Arm und 7 Patienten (4%) im SOCT-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel (RR, [95%-KI]; p-Wert: 2,40 [1,02; 5,64]; 0,0445). Diese UE von Grad 5 setzen sich im Axi-Cel-Arm zusammen aus 7 Todesfällen aufgrund von Krankheitsprogress und weiteren 10 Todesfällen aufgrund anderer UE von Grad 5. Eines der UE von Grad 5 (eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie) war auf die Behandlung mit Axi-Cel zurückzuführen. Im SOCT-Arm waren 5 der UE von Grad 5 Todesfälle aufgrund von Krankheitsprogress und 2 Todesfälle aufgrund anderer UE. 2 UE von Grad 5 (eine akute Atemstörung und ein Herzstillstand) waren auf die Behandlung mit SOCT zurückzuführen (vgl. Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, ergänzende Darstellung in Anhang 4-G). Aufgrund der Unsicherheit einer Korrelation mit der Behandlung und da die Ergebnisse als Teilendpunkt bereits in die Bewertung des Gesamtüberlebens und der UE von Grad  $\geq 3$  miteinfließen, werden die Ergebnisse für UE von Grad 5 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für andere Endpunkte aus dieser Kategorie trat kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Axi-Cel Full-Analysis-Set N=180</b>	<b>SOCT Safety-Analysis-Set N=168</b>
<i>Patienten im SOCT-Arm mit mindestens einer Dosis der Induktions-Chemotherapie</i>		
Abbrüche aufgrund von UE		2 (1,2)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege		1 (0,6)
PT: Akute Nierenschädigung		1 (0,6)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		1 (0,6)
PT: Stammzellengewinnung aus dem Blut missglückt		1 (0,6)
<i>Patienten im Axi-Cel-Arm, die keine Infusion erhielten</i>		
Abbrüche aufgrund von UE	4 (2,2)	
Davon Patienten ohne Lymphodepletion	2 (1,1)	
SOC: Untersuchungen	1 (0,6)	
PT: Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,6)	
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,6)	
PT: Hyperbilirubinämie	1 (0,6)	
Davon Patienten mit Lymphodepletion	2 (1,1)	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,6)	
PT: Apoplektischer Insult	1 (0,6)	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,6)	
PT: Dünndarmperforation	1 (0,6)	
Datenschnitt: 25. Januar 2023		
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Von allen Patienten, die im SOCT-Arm mindestens eine Dosis der Induktions-Chemotherapie erhielten (Safety-Analysis-Set), brachen zwei Patienten die Behandlung aufgrund von UE ab. Ein Patient hatte eine akute Nierenschädigung während beim anderen der Term Stammzellengewinnung aus dem Blut missglückt auftrat.

Von allen Patienten, die in den Axi-Cel-Arm randomisiert wurden (Full-Analysis-Set), erhielten vier Patienten aufgrund von UE keine Infusion. Von diesen erhielten wiederum zwei keine Lymphodepletion, einmal aufgrund von Alaninaminotransferase erhöht und einmal aufgrund einer Hyperbilirubinämie. Zwei Patienten ohne Infusion erhielten eine

Lymphodepletion, brachen aber aufgrund eines apoplektischen Insults, bzw. einer Dünndarmperforation die Behandlung ab.

### *Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse*

Tabelle 4-47: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
Neurologische Ereignisse <sup>a</sup>	103 (61)	33 (20)	40,95 [30,48; 50,13]; <0,0001	3,08 [2,22; 4,29]; <0,0001	6,38 [3,86; 11,17]; <0,0001
Grad $\geq 3$	36 (21)	1 (1)	20,58 [14,03; 27,66]; <0,0001	35,58 [4,93; 256,52]; 0,0004	41,05 [7,46; 1880,2]; <0,0001
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	34 (20)	1 (1)	19,40 [12,99; 26,39]; <0,0001	33,60 [4,65; 242,65]; 0,0005	38,84 [6,85; 1729,5]; <0,0001
CRS aller Grade <sup>b,c</sup>	157 (92)	NA	NA	NA	NA
Grad $\geq 3$	11 (6)	NA	NA	NA	NA
Schwerwiegende CRS	29 (17)	NA	NA	NA	NA
Hypogammaglobulinämie	19 (11)	1 (1)	10,58 [5,36; 16,57]; <0,0001	18,78 [2,54; 138,68]; 0,0040	18,80 [3,17; 852,97]; <0,0001
Grad $\geq 3$	0	0	NE	NE	NE
Schwerwiegende Hypogamma- globulämien	0	0	NE	NE	NE
Zytopenie	136 (80)	135 (80)	-0,36 [-9,27; 8,58]; 0,8700	1,00 [0,90; 1,11]; 0,9344	0,96 [0,54; 1,70]; 0,8915
Grad $\geq 3$	128 (75)	126 (75)	0,29 [-9,29; 9,89]; 0,9958	1,00 [0,89; 1,13]; 0,9501	1,00 [0,59; 1,69]; 1,0000
Schwerwiegende Zytopenien	12 (7)	31 (18)	-11,39 [-18,97; -3,88]; 0,0014	0,38 [0,20; 0,72]; 0,0029	0,33 [0,15; 0,69]; 0,0017

Endpunkt	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
Infektionen	76 (45)	53 (32)	13,16 [2,38; 23,52]; 0,0143	1,42 [1,07; 1,87]; 0,0142	1,73 [1,09; 2,80]; 0,0179
Grad $\geq 3$	28 (16)	20 (12)	4,57 [-3,37; 12,47]; 0,2158	1,38 [0,81; 2,36]; 0,2323	1,49 [0,76; 2,90]; 0,2757
Schwerwiegende Infektionen	31 (18)	18 (11)	7,52 [-0,45; 15,45]; 0,0517	1,70 [0,99; 2,92]; 0,0537	1,84 [0,95; 3,66]; 0,0643

Datenschnitt: 25. Januar 2023

Ein RD <0, RR <1 bzw. OR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel

a: Eingeschlossene PT: Tremor, Verwirrheitszustand, Aphasie, Enzephalopathie, Paraesthesie, Somnolenz, Agitiertheit, Gemütszustand verändert, Hypoaesthesie, Lethargie, Delirium, getrübler Bewusstseinszustand, kognitive Störung, Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Ataxie, Bradyphrenie, Krampfanfall, Dysarthrie, Dysgraphie, Geschmacksstörung, Orientierungsstörung, Halluzination, Myoklonus, Akathisie, Geistige Beeinträchtigungen, Nystagmus, Langsame Sprache, veränderter Bewusstseinszustand, Amnesie, Apraxie, Kleinhirnsyndrom, Koordination gestört, Wahn, Aufmerksamkeitsstörungen, Halluzination, optisch, Kopfbeschwerden, Verlust des Bewusstseins, einseitige Lähmung, Muskelkontraktionen unwillkürlich, Myelitis, Neuralgie, Unruhe, Gefühlsstörung, Schlafdefizit, toxische Enzephalopathie; eine Tabelle der aufgetretenen neurologischen Ereignisse nach bevorzugten Terms findet sich in Anhang 4-G.

b: Eingeschlossene PT: Fieber, Hypotonie, Sinustachykardie, Schüttelfrost, Kopfschmerz, Hypoxie, Ermüdung, Übelkeit, Tachykardie, Diarrhö, Unwohlsein, Erbrechen, Appetit vermindert, Myalgie, Transaminasen erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Vorhofflimmern, Tachypnoe, Kreatinin im Blut erhöht, C-reaktives Protein erhöht, Lungenödem, akute Nierenschädigung, Asthenie, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Dyspnoe, Arthralgie, Bilirubin im Blut erhöht, Capillary Leak Syndrome, Hypertonie, Hypophosphatämie, grippeähnliche Erkrankung, Orthostasesyndrom, Ausschlag, Sinusbradykardie, Apnoe, Rückenschmerzen, Fibrinogen im Blut erniedrigt, Knochenschmerzen, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Husten, Distributionsschock, Belastungsdyspnoe, Extrasystolen, Herzfrequenz erhöht, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypothermie, Nackenschmerzen, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Pleuraerguss, makulöser Ausschlag, respiratorische Insuffizienz, Ferritin im Serum erhöht, Tachykardie supraventrikulär, Tremor, Troponin I erhöht, Harninkontinenz, Vertigo, Sehen verschwommen eine Tabelle der aufgetretenen CRS nach bevorzugten Terms findet sich in Anhang 4-G.

c: CRS wurde im SOCT-Arm nicht erhoben.

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome);

KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation;

NA: Nicht zutreffend (Not Applicable), NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term;

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko;

SOCT: Standard of Care Therapy

Neurologische Ereignisse traten bei 103 Patienten (61%) im Axi-Cel-Arm und 33 Patienten (20%) im SOCT-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel (RR, [95%-KI]; p-Wert: 3,08 [2,22; 4,29]; 0,00001). Davon traten neurologische Ereignisse der Grade  $\geq 3$  bei 36 Patienten (21%) im Axi-Cel-Arm und 1 Patienten (1%) im SOCT-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel (RR [95%-KI]; p-Wert: 35,58 [4,93; 256,52]; 0,0004). Die häufigsten neurologischen Ereignisse von Grad  $\geq 3$  waren die PT Enzephalopathie (Axi-Cel: 20 Patienten (12%), SOCT: 0 Patienten), Aphasie (Axi-Cel: 12 Patienten (7%), SOCT: 0 Patienten) und

Verwirrheitszustand (Axi-Cel: 9 Patienten (5%), SOCT: 0 Patienten) Schwerwiegende neurologische Ereignisse traten bei 34 Patienten (20%) im Axi-Cel-Arm und 1 Patienten (1%) im SOCT-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel (RR [95%-KI]; p-Wert: 33,60 [4,65; 242,65]; 0,0005). Auch in der Kategorie schwerwiegender neurologischer Ereignisse wurden die PT Enzephalopathie (Axi-Cel: 17 Patienten (10%), SOCT: 1 Patient (1%)), Aphasie (Axi-Cel: 9 Patienten [5%], SOCT: 0 Patienten) und Verwirrheitszustand (Axi-Cel: 6 Patienten (4%), SOCT: 0 Patienten) am häufigsten beobachtet. CRS wurden im SOCT-Arm nicht erhoben. Unter Axi-Cel traten CRS bei 157 Patienten (92%) auf. CRS Grad  $\geq 3$  traten bei 11 Patienten (6%) auf. Die häufigsten beobachteten PT waren Hypotonie (18 Patienten [11%]), Fieber (14 Patienten [9%]) und Hypoxie (12 Patienten [8%]). Schwerwiegende CRS traten bei 29 Patienten (17%) auf. Auch in dieser Kategorie wurden Fieber (20 Patienten [12%]), Hypotonie (15 Patienten [9%]) und Hypoxie (3 Patienten [2%]) am häufigsten beobachtet. Hypogammaglobulinämie traten bei 19 Patienten (11%) im Axi-Cel-Arm und 1 Patienten (1%) im SOCT-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel (RR, [95%-KI]; p-Wert: 18,78 [2,54; 138,68]; 0,0040). Schwerwiegende Zytopenien traten bei 12 Patienten (7%) im Axi-Cel-Arm und 31 Patienten (18%) im SOCT-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zugunsten von Axi-Cel (RR, [95% KI]; p-Wert: 0,38 [0,20; 0,72]; 0,0029). Infektionen traten bei 76 Patienten (45%) im Axi-Cel-Arm und 53 Patienten (32%) im SOCT-Arm auf. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel (RR, [95%-KI]; p-Wert: 1,42 [1,07; 1,87]; 0,0142).

Für andere Endpunkte aus dieser Kategorie trat kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-48: Zeit bis zum Auftreten und Dauer von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse: CRS sowie neurologische Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Axi-Cel N=170</b>	<b>SOCT N=168</b>	<b>Gesamt</b>
CRS <sup>a</sup>			
Zeit bis zum Auftreten (Tage) <sup>b</sup>			
n	157	NA	157
MW (STD)	3,8 (2,2)		3,8 (2,2)
Median (Q1; Q3)	3,0 [2,0; 5,0]		3,0 [2,0; 5,0]
Min; Max	1; 10		1; 10
Patienten mit Ereignis, n	157	NA	157

	<b>Axi-Cel N=170</b>	<b>SOCT N=168</b>	<b>Gesamt</b>
Davon Patienten, bei denen das Ereignis behoben wurde, n (%)	157 (100)	NA	157 (100)
Dauer (Tage) <sup>c</sup>			
n	157	NA	157
MW (STD)	8,3 (5,3)		8,3 (5,3)
Median (Q1; Q3)	7,0 [5,0; 10,0]		7,0 [5,0; 10,0]
Min; Max	2; 43		2; 43
Neurologische Ereignisse			
Zeit bis zum Auftreten (Tage) <sup>b</sup>			
n	103	33	136
MW (STD)	10,3 (15,6)	38,4 (36,3)	17,1 (25,4)
Median (Q1; Q3)	7,0 [5,0; 9,0]	23,0 [3,0; 75,0]	8,0 [5,0; 11,5]
Min; Max	1; 133	1; 108	1; 133
Patienten mit Ereignis, n	103	33	136
Davon Patienten, bei denen das Ereignis behoben wurde, n (%)	97 (94)	32 (97)	129 (95)
Dauer (Tage) <sup>c</sup>			
n	97	32	129
MW (STD)	41,0 (110,8)	38,7 (51,8)	40,4 (99,3)
Median (Q1; Q3)	9,0 (4,0; 28,0)	23,0 [4,5; 51,0]	10,0 (4,0; 34,0)
Min; Max	1; 817	1; 253	1; 817
Datenschnitt: 25. Januar 2023			
Hinweis: CRS und neurologische Ereignisse mit vollständigem oder teilweisen Ereignis-Enddatum werden als behoben definiert, mit Ausnahme von Ereignissen, bei denen das Enddatum mit dem Sterbedatum des Patienten übereinstimmt, in welchem Fall das Ereignis als nicht behoben gewertet wird.			
a: CRS wurden im SOCT-Arm nicht erhoben.			
b. Zeit bis zum Auftreten wird berechnet als Datum des Auftretens – Datum der ersten Dosis + 1 (als Datum der ersten Dosis wurde das Datum der Axi-Cel Infusion im Axi-Cel-Arm bzw. Datum der ersten Dosis der Hochdosis-Chemotherapie im SOCT-Arm genommen).			
c: Die Dauer wird für Patienten mit behobenem Ereignis berechnet als letztes Enddatum aller geeigneten Ereignisse – erstes Datum des Auftretens aller geeigneten Ereignisse + 1. Bei einem partiellen Enddatum wird dafür der letzte Tag im entsprechenden Monat imputiert.			
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NA: Nicht zutreffend (Not Applicable); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); STD: Standardabweichung (Standard Deviation); SOCT: Standard of Care Therapy			

CRS traten bei 157 Patienten im Median nach 3,0 Tagen ([Q1; Q3]: [2,0; 5,0]) nach der Infusion mit Axi-Cel auf. Bei allen Patienten wurde das Ereignis nach einer medianen Dauer von 7,0 Tagen ([Q1; Q3]: [5,0; 10,0]) behoben.

Neurologische Ereignisse traten bei 103 Patienten im Median nach 7,0 Tagen ([Q1; Q3]: [5,0; 9,0]) im Axi-Cel-Arm und bei 33 Patienten im Median nach 23,0 Tagen ([Q1; Q3]: [3,0; 75,0]) im SOCT-Arm auf. Bei 97 Patienten (94%) der Patienten mit Ereignis im Axi-Cel-Arm bzw. bei 32 Patienten (97%) der Patienten mit Ereignis im SOCT-Arm wurde das Ereignis nach einer medianen Dauer von 9,0 Tagen ([Q1; Q3]: [4,0; 28,0]) bzw. 23,0 Tagen ([Q1; Q3]: [4,5; 51,0]) behoben.

#### Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-49: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mindestens 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	123 (72)	122 (73)	-0,27 [-10,13; 9,62]; 0,8692	1,00 [0,87; 1,14]; 0,9563	0,96 [0,58; 1,60]; 0,9024
Neutropenie	75 (44)	29 (17)	26,86 [16,73; 36,24]; <0,0001	2,56 [1,76; 3,71]; <0,0001	3,71 [2,21; 6,46]; <0,0001
Anämie	71 (42)	91 (54)	-12,40 [-23,06; -1,34]; 0,0182	0,77 [0,62; 0,97]; 0,0238	0,59 [0,37; 0,94]; 0,0204
Thrombozytopenie	22 (13)	41 (24)	-11,46 [-20,06; -2,73]; 0,0056	0,53 [0,33; 0,85]; 0,0084	0,45 [0,24; 0,82]; 0,0076
Febrile Neutropenie	6 (4)	46 (27)	-23,85 [-31,64; - 16,08]; <0,0001	0,13 [0,06; 0,29]; <0,0001	0,10 [0,03; 0,24]; <0,0001
Herzerkrankungen	84 (49)	36 (21)	27,98 [17,49; 37,64]; <0,0001	2,31 [1,66; 3,20]; <0,0001	3,50 [2,14; 5,87]; <0,0001
Sinustachykardie	58 (34)	17 (10)	24,00 [14,90; 32,66]; <0,0001	3,37 [2,05; 5,54]; <0,0001	4,67 [2,46; 8,81]; <0,0001
Tachykardie	15 (9)	10 (6)	2,87 [-3,33; 9,15]; 0,3483	1,48 [0,69; 3,21]; 0,3171	1,49 [0,60; 3,82]; 0,4081
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4 (2)	18 (11)	-8,36 [-14,50; -2,70]; 0,0021	0,22 [0,08; 0,64]; 0,0052	0,20 [0,05; 0,64]; 0,0032
Tinnitus	0 (0)	11 (7)	-6,55 [-11,71; -2,42]; 0,0007	NE [NE; NE]; NE	0,00 [0,00; 0,30]; 0,0004

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

SOC PT	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
Augenerkrankungen	27 (16)	18 (11)	5,17 [-2,58; 12,89]; 0,1747	1,48 [0,85; 2,59]; 0,1660	1,54 [0,79; 3,13]; 0,2017
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	132 (78)	143 (85)	-7,47 [-16,11; 1,28]; 0,0692	0,91 [0,82; 1,01]; 0,0789	0,60 [0,33; 1,08]; 0,0715
Diarrhö	71 (42)	66 (39)	2,48 [-8,33; 13,20]; 0,6846	1,06 [0,82; 1,38]; 0,6427	1,09 [0,69; 1,74]; 0,7377
Übelkeit	69 (41)	116 (69)	-28,46 [-38,47; - 17,52]; <0,0001	0,59 [0,48; 0,72]; <0,0001	0,29 [0,18; 0,48]; <0,0001
Obstipation	34 (20)	58 (35)	-14,52 [-24,09; -4,62]; 0,0025	0,58 [0,40; 0,84]; 0,0034	0,48 [0,28; 0,79]; 0,0033
Erbrechen	33 (19)	55 (33)	-13,33 [-22,80; -3,55]; 0,0048	0,59 [0,41; 0,86]; 0,0063	0,49 [0,29; 0,83]; 0,0063
Abdominalschmerz	24 (14)	25 (15)	-0,76 [-8,77; 7,23]; 0,8495	0,95 [0,57; 1,59]; 0,8421	0,94 [0,49; 1,81]; 0,8778
Mundtrockenheit	16 (9)	8 (5)	4,65 [-1,39; 10,86]; 0,1054	1,98 [0,87; 4,49]; 0,1040	2,06 [0,79; 5,68]; 0,1371
Dyspepsie	5 (3)	14 (8)	-5,39 [-11,22; 0,06]; 0,0340	0,35 [0,13; 0,96]; 0,0409	0,35 [0,09; 1,02]; 0,0369
Stomatitis	5 (3)	29 (17)	-14,32 [-21,33; -7,65]; <0,0001	0,17 [0,07; 0,43]; 0,0002	0,15 [0,04; 0,39]; <0,0001
Bauch aufgetrieben	4 (2)	11 (7)	-4,19 [-9,60; 0,80]; 0,0634	0,36 [0,12; 1,11]; 0,0744	0,35 [0,08; 1,20]; 0,0696
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	160 (94)	125 (74)	19,71 [11,71; 27,66]; <0,0001	1,26 [1,15; 1,39]; <0,0001	5,75 [2,66; 13,42]; <0,0001
Fieber	158 (93)	43 (26)	67,35 [58,28; 74,38]; <0,0001	3,63 [2,80; 4,71]; <0,0001	48,68 [20,66; 95,96]; <0,0001
Ermüdung	71 (42)	87 (52)	-10,02 [-20,74; 1,02]; 0,0574	0,81 [0,64; 1,01]; 0,0666	0,67 [0,42; 1,04]; 0,0619

SOC	PT	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
	Schüttelfrost	47 (28)	14 (8)	19,31 [10,83; 27,58]; <0,0001	3,32 [1,90; 5,79]; <0,0001	4,12 [2,15; 8,64]; <0,0001
	Ödem peripher	20 (12)	28 (17)	-4,90 [-12,84; 3,03]; 0,1957	0,71 [0,41; 1,20]; 0,2000	0,67 [0,34; 1,29]; 0,2146
	Unwohlsein	17 (10)	9 (5)	4,64 [-1,60; 11,02]; 0,1162	1,87 [0,86; 4,07]; 0,1165	1,95 [0,79; 5,12]; 0,1509
	Asthenie	14 (8)	16 (10)	-1,29 [-8,00; 5,37]; 0,6629	0,86 [0,44; 1,72]; 0,6774	0,85 [0,37; 1,92]; 0,7065
	Schleimhautentzündung	1 (1)	16 (10)	-8,94 [-14,70; -4,00]; 0,0001	0,06 [0,01; 0,46]; 0,0066	0,05 [0,00; 0,35]; <0,0001
	Leber- und Gallenerkrankungen	15 (9)	3 (2)	7,04 [1,81; 12,76]; 0,0044	4,94 [1,46; 16,76]; 0,0103	5,08 [1,44; 28,93]; 0,0061
	Hypertransaminasämie	11 (6)	1 (1)	5,88 [1,48; 11,01]; 0,0032	10,87 [1,42; 83,27]; 0,0216	13,93 [1,68; 528,68]; 0,0050
	Erkrankungen des Immunsystems	21 (12)	3 (2)	10,57 [4,80; 16,84]; 0,0002	6,92 [2,10; 22,76]; 0,0015	7,45 [2,21; 40,39]; 0,0002
	Hypogammaglobulinämie	19 (11)	1 (1)	10,58 [5,36; 16,57]; <0,0001	18,78 [2,54; 138,68]; 0,0040	18,80 [3,17; 852,97]; <0,0001
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	81 (48)	55 (33)	14,91 [4,04; 25,31]; 0,0058	1,46 [1,11; 1,90]; 0,0061	1,85 [1,17; 2,98]; 0,0073
	Orale Candidose	14 (8)	5 (3)	5,26 [-0,20; 11,03]; 0,0387	2,77 [1,02; 7,51]; 0,0458	2,90 [0,95; 10,44]; 0,0566
	Pneumonie	13 (8)	8 (5)	2,89 [-2,91; 8,80]; 0,2821	1,61 [0,68; 3,77]; 0,2773	1,64 [0,61; 4,65]; 0,3716
	Infektion der oberen Atemwege	11 (6)	5 (3)	3,49 [-1,69; 8,93]; 0,1398	2,17 [0,77; 6,12]; 0,1415	2,25 [0,69; 8,31]; 0,1992

SOC PT	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (9)	33 (20)	-10,23 [-18,16; -2,29]; 0,0065	0,48 [0,27; 0,84]; 0,0097	0,41 [0,19; 0,82]; 0,0068
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (1)	13 (8)	-7,15 [-12,59; -2,53]; 0,0010	0,08 [0,01; 0,57]; 0,0125	0,07 [0,00; 0,48]; 0,0008
Untersuchungen	109 (64)	96 (57)	6,97 [-3,83; 17,56]; 0,1930	1,12 [0,94; 1,33]; 0,1910	1,34 [0,84; 2,12]; 0,2220
Neutrophilenzahl erniedrigt	52 (31)	47 (28)	2,61 [-7,47; 12,61]; 0,6502	1,09 [0,78; 1,52]; 0,5981	1,12 [0,68; 1,84]; 0,7172
Leukozytenzahl erniedrigt	46 (27)	37 (22)	5,04 [-4,57; 14,51]; 0,3043	1,23 [0,84; 1,79]; 0,2840	1,30 [0,77; 2,20]; 0,3152
Alaninamino- transferase erhöht	31 (18)	16 (10)	8,71 [0,88; 16,51]; 0,0203	1,91 [1,09; 3,37]; 0,0241	2,07 [1,07; 4,32]; 0,0277
Lymphozytenzahl erniedrigt	31 (18)	21 (13)	5,74 [-2,44; 13,85]; 0,1697	1,46 [0,87; 2,43]; 0,1477	1,52 [0,80; 2,95]; 0,1747
Thrombozytenzahl vermindert	30 (18)	64 (38)	-20,45 [-29,88; - 10,52]; <0,0001	0,46 [0,32; 0,68]; <0,0001	0,34 [0,20; 0,59]; <0,0001
Aspartatamino- transferase erhöht	24 (14)	15 (9)	5,19 [-2,14; 12,53]; 0,1456	1,58 [0,86; 2,91]; 0,1402	1,63 [0,80; 3,52]; 0,1748
C-reaktives Protein erhöht	15 (9)	4 (2)	6,44 [1,05; 12,24]; 0,0095	3,71 [1,26; 10,94]; 0,0177	4,11 [1,24; 17,10]; 0,0157
Ferritin im Serum erhöht	15 (9)	0 (0)	8,82 [4,25; 14,39]; <0,0001	NE [NE; NE]; NE	NE [4,71; NE]; <0,0001
Gewicht erniedrigt	11 (6)	7 (4)	2,30 [-3,18; 7,91]; 0,3070	1,55 [0,62; 3,91]; 0,3501	1,66 [0,56; 5,24]; 0,3379
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (6)	14 (8)	-2,45 [-8,67; 3,65]; 0,3819	0,71 [0,32; 1,54]; 0,3833	0,69 [0,27; 1,72]; 0,4067
Kreatinin im Blut erhöht	10 (6)	15 (9)	-3,05 [-9,36; 3,13]; 0,2657	0,66 [0,30; 1,42]; 0,2889	0,63 [0,24; 1,55]; 0,3012

SOC PT	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
Gewicht erhöht	1 (1)	12 (7)	-6,55 [-11,87; -2,05]; 0,0018	0,08 [0,01; 0,63]; 0,0159	0,08 [0,00; 0,54]; 0,0015
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	113 (66)	93 (55)	11,11 [0,30; 21,59]; 0,0348	1,20 [1,01; 1,43]; 0,0379	1,61 [1,01; 2,58]; 0,0427
Hypophosphatämie	45 (26)	29 (17)	9,21 [-0,05; 18,27]; 0,0358	1,53 [1,01; 2,32]; 0,0436	1,78 [1,00; 3,16]; 0,0439
Hypokaliämie	44 (26)	49 (29)	-3,28 [-13,12; 6,63]; 0,4693	0,89 [0,63; 1,26]; 0,4995	0,84 [0,50; 1,39]; 0,5424
Appetit vermindert	42 (25)	42 (25)	-0,29 [-9,89; 9,29]; 0,9259	0,99 [0,68; 1,43]; 0,9501	0,98 [0,58; 1,65]; 1,0000
Hyperglykämie	27 (16)	17 (10)	5,76 [-1,91; 13,42]; 0,1081	1,57 [0,89; 2,77]; 0,1199	1,70 [0,85; 3,49]; 0,1428
Hypokalzämie	27 (16)	17 (10)	5,76 [-1,91; 13,42]; 0,1227	1,57 [0,89; 2,77]; 0,1199	1,67 [0,83; 3,44]; 0,1415
Hypalbuminämie	22 (13)	12 (7)	5,80 [-1,13; 12,80]; 0,0789	1,81 [0,93; 3,54]; 0,0822	1,89 [0,87; 4,43]; 0,1023
Hyponatriämie	21 (12)	8 (5)	7,59 [1,15; 14,22]; 0,0106	2,59 [1,18; 5,69]; 0,0174	2,93 [1,18; 7,85]; 0,0114
Hypomagnesiämie	20 (12)	34 (20)	-8,47 [-16,69; -0,21]; 0,0326	0,58 [0,35; 0,97]; 0,0369	0,52 [0,27; 0,99]; 0,0376
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	83 (49)	74 (44)	4,78 [-6,22; 15,61]; 0,3990	1,11 [0,88; 1,39]; 0,3796	1,20 [0,77; 1,89]; 0,4433
Arthralgie	19 (11)	14 (8)	2,84 [-4,06; 9,77]; 0,4116	1,34 [0,70; 2,59]; 0,3809	1,35 [0,62; 3,03]; 0,4667
Muskuläre Schwäche	19 (11)	10 (6)	5,22 [-1,29; 11,85]; 0,0899	1,88 [0,90; 3,92]; 0,0931	1,96 [0,84; 4,89]; 0,1205
Rückenschmerzen	16 (9)	25 (15)	-5,47 [-12,98; 1,99]; 0,1121	0,63 [0,35; 1,14]; 0,1281	0,58 [0,28; 1,19]; 0,1338

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

SOC PT	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
Myalgie	14 (8)	7 (4)	4,07 [-1,68; 10,01]; 0,1162	1,98 [0,82; 4,77]; 0,1300	2,07 [0,76; 6,34]; 0,1721
Schmerz in einer Extremität	14 (8)	10 (6)	2,28 [-3,83; 8,47]; 0,3844	1,38 [0,63; 3,03]; 0,4164	1,44 [0,58; 3,79]; 0,4041
Knochenschmerzen	7 (4)	14 (8)	-4,22 [-10,20; 1,52]; 0,1132	0,49 [0,20; 1,19]; 0,1172	0,48 [0,16; 1,30]; 0,1213
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (9)	10 (6)	2,87 [-3,33; 9,15]; 0,3186	1,48 [0,69; 3,21]; 0,3171	1,54 [0,62; 3,92]; 0,4053
Erkrankungen des Nervensystems	128 (75)	87 (52)	23,51 [12,88; 33,44]; <0,0001	1,45 [1,23; 1,72]; <0,0001	2,81 [1,74; 4,60]; <0,0001
Kopfschmerzen	70 (41)	43 (26)	15,58 [5,11; 25,59]; 0,0022	1,61 [1,17; 2,20]; 0,0030	2,05 [1,26; 3,36]; 0,0026
Tremor	44 (26)	1 (1)	25,29 [18,26; 32,69]; <0,0001	43,48 [6,06; 311,99]; 0,0002	54,88 [9,33; 2298,60]; <0,0001
Aphasie	36 (21)	0 (0)	21,18 [14,81; 28,24]; <0,0001	NE [NE; NE]; NE	NE [14,39; NE]; <0,0001
Schwindelgefühl	36 (21)	21 (13)	8,68 [0,24; 17,01]; 0,0380	1,69 [1,03; 2,78]; 0,0365	1,83 [0,99; 3,50]; 0,0425
Enzephalopathie	29 (17)	2 (1)	15,87 [9,64; 22,63]; <0,0001	14,33 [3,47; 59,10]; 0,0002	17,70 [4,43; 161,98]; <0,0001
Somnolenz	19 (11)	2 (1)	9,99 [4,57; 16,03]; 0,0002	9,39 [2,22; 39,68]; 0,0023	10,31 [2,38; 90,61]; 0,0002
Parästhesie	8 (5)	14 (8)	-3,63 [-9,69; 2,23]; 0,1612	0,56 [0,24; 1,31]; 0,1835	0,52 [0,18; 1,41]; 0,1847
Dysgeusie	4 (2)	14 (8)	-5,98 [-11,73; -0,69]; 0,0142	0,28 [0,09; 0,84]; 0,0230	0,27 [0,06; 0,87]; 0,0158

SOC PT	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
Periphere sensorische Neuropathie	0 (0)	10 (6)	-5,95 [-10,98; -1,95]; 0,0014	NE [NE; NE]; NE	0,00 [0,00; 0,34]; 0,0016
Psychiatrische Erkrankungen	71 (42)	40 (24)	17,96 [7,54; 27,85]; 0,0004	1,75 [1,27; 2,42]; 0,0007	2,28 [1,40; 3,80]; 0,0005
Verwirrtheitszustand	40 (24)	4 (2)	21,15 [13,94; 28,56]; <0,0001	9,88 [3,62; 27,01]; <0,0001	12,19 [4,46; 50,85]; <0,0001
Schlaflosigkeit	21 (12)	26 (15)	-3,12 [-11,01; 4,75]; 0,3694	0,80 [0,47; 1,36]; 0,4081	0,75 [0,38; 1,47]; 0,4313
Angst	11 (6)	14 (8)	-1,86 [-8,16; 4,34]; 0,5267	0,78 [0,36; 1,66]; 0,5143	0,77 [0,31; 1,88]; 0,5423
Agitiertheit	10 (6)	2 (1)	4,69 [0,17; 9,76]; 0,0193	4,94 [1,10; 22,21]; 0,0372	5,15 [1,08; 49,27]; 0,0357
Gemütszustand verändert	10 (6)	0 (0)	5,88 [1,89; 10,85]; 0,0014	NE [NE; NE]; NE	NE [3,00; NE]; 0,0016
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	31 (18)	41 (24)	-6,17 [-15,24; 3,00]; 0,1706	0,75 [0,49; 1,13]; 0,1686	0,70 [0,39; 1,21]; 0,1814
Akute Nierenschädigung	13 (8)	21 (13)	-4,85 [-11,89; 2,09]; 0,1510	0,61 [0,32; 1,18]; 0,1433	0,60 [0,26; 1,29]; 0,2032
Harninkontinenz	12 (7)	5 (3)	4,08 [-1,19; 9,64]; 0,0738	2,37 [0,85; 6,59]; 0,0974	2,44 [0,81; 9,76]; 0,0824
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	95 (56)	72 (43)	13,03 [1,95; 23,67]; 0,0179	1,30 [1,05; 1,62]; 0,0180	1,68 [1,07; 2,66]; 0,0217
Husten	42 (25)	18 (11)	13,99 [5,46; 22,35]; 0,0007	2,31 [1,39; 3,84]; 0,0013	2,67 [1,46; 5,31]; 0,0010
Hypoxie	37 (22)	13 (8)	14,03 [6,10; 21,90]; 0,0003	2,81 [1,55; 5,10]; 0,0007	3,35 [1,65; 7,18]; 0,0003
Dyspnoe	14 (8)	20 (12)	-3,67 [-10,70; 3,29]; 0,2379	0,69 [0,36; 1,32]; 0,2656	0,66 [0,29; 1,41]; 0,2775

SOC	PT	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
		Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
	Schmerzen im Oropharynx	11 (6)	14 (8)	-1,86 [-8,16; 4,34]; 0,4618	0,78 [0,36; 1,66]; 0,5143	0,73 [0,29; 1,81]; 0,5346
	Pleuraerguss	11 (6)	3 (2)	4,68 [-0,14; 9,96]; 0,0313	3,62 [1,03; 12,76]; 0,0450	3,69 [0,97; 21,72]; 0,0511
	Schluckauf	5 (3)	21 (13)	-9,56 [-16,02; -3,49]; 0,0009	0,24 [0,09; 0,61]; 0,0029	0,21 [0,06; 0,60]; 0,0009
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	46 (27)	47 (28)	-0,92 [-10,79; 8,97]; 0,8265	0,97 [0,68; 1,37]; 0,8502	0,95 [0,57; 1,57]; 0,9029
	Erythem	10 (6)	3 (2)	4,10 [-0,63; 9,24]; 0,0511	3,29 [0,92; 11,76]; 0,0663	3,32 [0,86; 20,34]; 0,0818
	Alopezie	3 (2)	10 (6)	-4,19 [-9,38; 0,52]; 0,0500	0,30 [0,08; 1,06]; 0,0611	0,29 [0,05; 1,16]; 0,0880
	Gefäßerkrankungen	94 (55)	56 (33)	21,96 [10,97; 32,24]; <0,0001	1,66 [1,29; 2,14]; <0,0001	2,45 [1,54; 3,91]; <0,0001
	Hypotonie	75 (44)	25 (15)	29,24 [19,29; 38,42]; <0,0001	2,96 [1,99; 4,42]; <0,0001	4,50 [2,59; 7,89]; <0,0001
	Hypertonie	15 (9)	15 (9)	-0,11 [-6,80; 6,57]; 0,9776	0,99 [0,50; 1,96]; 0,9729	0,99 [0,43; 2,27]; 1,0000
<p>Datenschnitt: 25. Januar 2023  Ein RD &lt;0, RR &lt;1 bzw. OR &lt;1 bedeuten einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel.  Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko;  SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SOCT: Standard of Care Therapy; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>						

Für folgende SOC und PT trat hinsichtlich häufige UE nach SOC und PT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel auf: Neutropenie (PT), Herzerkrankungen (SOC), Sinustachykardie (PT), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC), Fieber (PT), Schüttelfrost (PT), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC), Hypertransaminasämie (PT), Erkrankungen des Immunsystems (SOC), Hypogammaglobulinämie (PT), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Orale Candidose (PT), Alaninaminotransferase erhöht (PT), C-reaktives Protein erhöht (PT), Ferritin im Serum erhöht (PT), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC), Hypophosphatämie

(PT), Hyponatriämie (PT), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Kopfschmerzen (PT), Tremor (PT), Aphasie (PT), Schwindelgefühl (PT), Enzephalopathie (PT), Somnolenz (PT), psychiatrische Erkrankungen (SOC), Verwirrheitszustand (PT), Agitiertheit (PT), Gemütszustand verändert (PT), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC), Husten (PT), Hypoxie (PT), Pleuraerguss (PT), Gefäßerkrankungen (SOC) sowie Hypotonie (PT).

Für folgende SOC und PT trat hinsichtlich häufiger UE nach SOC und PT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel auf: Anämie (PT), Thrombozytopenie (PT), Febrile Neutropenie (PT), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC), Tinnitus (PT), Übelkeit (PT), Obstipation (PT), Erbrechen (PT), Dyspepsie (PT), Stomatitis (PT), Schleimhautentzündung (PT), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC), Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT), Thrombozytenzahl vermindert (PT), Gewicht erhöht (PT), Hypomagnesiämie (PT), Dysgeusie (PT), Periphere sensorische Neuropathie (PT) sowie Schluckauf (PT).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse Grad  $\geq 3$  nach SOC und PT (mindestens 5% der Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	105 (62)	106 (63)	-1,33 [-11,94; 9,33]; 0,7410	0,98 [0,83; 1,16]; 0,8006	0,93 [0,58; 1,48]; 0,8209
Neutropenie	73 (43)	28 (17)	26,27 [16,23; 35,62]; <0,0001	2,58 [1,76; 3,77]; <0,0001	3,77 [2,21; 6,54]; <0,0001
Anämie	51 (30)	65 (39)	-8,69 [-18,97; 1,84]; 0,0848	0,78 [0,58; 1,04]; 0,0946	0,67 [0,41; 1,08]; 0,1040
Thrombozytopenie	14 (8)	37 (22)	-13,79 [-21,77; -5,77]; 0,0004	0,37 [0,21; 0,67]; 0,0008	0,32 [0,15; 0,63]; 0,0004
Febrile Neutropenie	6 (4)	46 (27)	-23,85 [-31,64; -16,08]; <0,0001	0,13 [0,06; 0,29]; <0,0001	0,10 [0,03; 0,24]; <0,0001
Herzerkrankungen	11 (6)	5 (3)	3,49 [-1,69; 8,93]; 0,1355	2,17 [0,77; 6,12]; 0,1415	2,24 [0,70; 8,37]; 0,1995

SOC PT	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (9)	30 (18)	-9,03 [-16,76; -1,34]; 0,0156	0,49 [0,28; 0,88]; 0,0176	0,45 [0,22; 0,90]; 0,0168
Übelkeit	3 (2)	9 (5)	-3,59 [-8,65; 1,01]; 0,0719	0,33 [0,09; 1,20]; 0,0914	0,32 [0,05; 1,29]; 0,0837
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28 (16)	13 (8)	8,73 [1,32; 16,18]; 0,0167	2,13 [1,14; 3,97]; 0,0173	2,29 [1,10; 5,02]; 0,0194
Fieber	15 (9)	1 (1)	8,23 [3,40; 13,83]; 0,0004	14,82 [1,98; 110,96]; 0,0087	16,06 [2,37; 666,27]; 0,0004
Ermüdung	11 (6)	4 (2)	4,09 [-0,92; 9,44]; 0,0765	2,72 [0,88; 8,37]; 0,0814	2,78 [0,79; 12,14]; 0,1101
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28 (16)	20 (12)	4,57 [-3,37; 12,47]; 0,2158	1,38 [0,81; 2,36]; 0,2323	1,49 [0,76; 2,90]; 0,2757
Pneumonie	9 (5)	4 (2)	2,91 [-1,90; 8,00]; 0,1677	2,22 [0,70; 7,08]; 0,1763	2,27 [0,62; 10,20]; 0,2602
Untersuchungen	77 (45)	77 (46)	-0,54 [-11,44; 10,38]; 0,8789	0,99 [0,78; 1,25]; 0,9207	0,97 [0,61; 1,52]; 0,9128
Neutrophilenzahl erniedrigt	49 (29)	47 (28)	0,85 [-9,14; 10,80]; 0,9228	1,03 [0,73; 1,45]; 0,8629	1,02 [0,62; 1,70]; 1,0000
Leukozytenzahl erniedrigt	43 (25)	31 (18)	6,84 [-2,42; 15,95]; 0,1444	1,37 [0,91; 2,06]; 0,1313	1,48 [0,85; 2,57]; 0,1502
Lymphozytenzahl erniedrigt	29 (17)	18 (11)	6,34 [-1,52; 14,17]; 0,1080	1,59 [0,92; 2,75]; 0,0963	1,68 [0,85; 3,38]; 0,1151
Thrombozytenzahl vermindert	12 (7)	60 (36)	-28,66 [-37,08; -19,81]; <0,0001	0,20 [0,11; 0,35]; <0,0001	0,14 [0,06; 0,27]; <0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	54 (32)	40 (24)	7,96 [-2,02; 17,71]; 0,0940	1,33 [0,94; 1,89]; 0,1053	1,52 [0,90; 2,56]; 0,1082
Hypophosphat- ämie	31 (18)	21 (13)	5,74 [-2,44; 13,85]; 0,1345	1,46 [0,87; 2,43]; 0,1477	1,60 [0,83; 3,10]; 0,1667

SOC PT	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
Hypokaliämie	10 (6)	11 (7)	-0,67 [-6,57; 5,18]; 0,7991	0,90 [0,39; 2,06]; 0,8001	0,89 [0,33; 2,39]; 0,8255
Hyponatriämie	10 (6)	4 (2)	3,50 [-1,41; 8,73]; 0,0959	2,47 [0,79; 7,72]; 0,1199	2,58 [0,74; 11,84]; 0,1079
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13 (8)	9 (5)	2,29 [-3,63; 8,29]; 0,3984	1,43 [0,63; 3,25]; 0,3965	1,47 [0,56; 4,01]; 0,5067
Erkrankungen des Nervensystems	39 (23)	15 (9)	14,01 [5,83; 22,09]; 0,0004	2,57 [1,47; 4,48]; 0,0009	3,05 [1,56; 6,24]; 0,0005
Enzephalopathie	20 (12)	0 (0)	11,76 [6,68; 17,81]; <0,0001	NE [NE; NE]; NE	NE [7,02; NE]; <0,0001
Aphasie	12 (7)	0 (0)	7,06 [2,82; 12,29]; 0,0005	NE [NE; NE]; NE	NE [3,70; NE]; 0,0004
Synkope	3 (2)	9 (5)	-3,59 [-8,65; 1,01]; 0,0733	0,33 [0,09; 1,20]; 0,0914	0,32 [0,05; 1,30]; 0,0848
Psychiatrische Erkrankungen	16 (9)	2 (1)	8,22 [3,09; 13,98]; 0,0007	7,91 [1,85; 33,85]; 0,0053	8,71 [1,98; 78,72]; 0,0010
Verwirrtheitszu- stand	9 (5)	0 (0)	5,29 [1,42; 10,12]; 0,0025	NE [NE; NE]; NE	NE [2,59; NE]; 0,0035
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	26 (15)	15 (9)	6,37 [-1,09; 13,83]; 0,0756	1,71 [0,94; 3,12]; 0,0781	1,82 [0,89; 3,86]; 0,0960
Hypoxie	16 (9)	7 (4)	5,25 [-0,67; 11,38]; 0,0509	2,26 [0,95; 5,35]; 0,0640	2,37 [0,91; 7,14]; 0,0552
Gefäßerkrankungen	27 (16)	11 (7)	9,33 [2,16; 16,58]; 0,0070	2,43 [1,24; 4,73]; 0,0093	2,70 [1,23; 6,21]; 0,0091
Hypotonie	19 (11)	5 (3)	8,20 [2,30; 14,45]; 0,0038	3,76 [1,44; 9,83]; 0,0070	4,03 [1,41; 14,07]; 0,0051

SOC PT	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
Datenschnitt: 25. Januar 2023					
Ein RD <0, RR <1 bzw. OR <1 bedeuten einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel.					
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SOCT: Standard of Care Therapy					

Für folgende SOC und PT trat hinsichtlich häufige UE Grad  $\geq 3$  nach SOC und PT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel auf: Neutropenie (PT), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC), Fieber (PT), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Enzephalopathie (PT), Aphasie (PT), psychiatrische Erkrankungen (SOC), Verwirrheitszustand (PT), Gefäßerkrankungen (SOC) sowie Hypotonie (PT).

Für folgende SOC und PT trat hinsichtlich häufige UE Grad  $\geq 3$  nach SOC und PT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel auf: Thrombozytopenie (PT), Febrile Neutropenie (PT), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) sowie Thrombozytenzahl vermindert (PT).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (mindestens 5% der Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (7)	26 (15)	-8,42 [-15,72; -1,22]; 0,0136	0,46 [0,24; 0,87]; 0,0179	0,41 [0,18; 0,88]; 0,0157
Febrile Neutropenie	6 (4)	22 (13)	-9,57 [-16,18; -3,29]; 0,0015	0,27 [0,11; 0,65]; 0,0034	0,24 [0,08; 0,64]; 0,0014
Herzerkrankungen	12 (7)	6 (4)	3,49 [-1,94; 9,13]; 0,1514	1,98 [0,76; 5,14]; 0,1627	2,06 [0,69; 6,82]; 0,2263
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (5)	13 (8)	-2,44 [-8,48; 3,45]; 0,3750	0,68 [0,30; 1,56]; 0,3659	0,67 [0,25; 1,76]; 0,3885

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

SOC PT	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29 (17)	11 (7)	10,51 [3,21; 17,87]; 0,0028	2,61 [1,35; 5,04]; 0,0045	2,95 [1,36; 6,78]; 0,0037
Fieber	27 (16)	8 (5)	11,12 [4,25; 18,16]; 0,0008	3,34 [1,56; 7,13]; 0,0019	3,70 [1,60; 9,88]; 0,0011
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31 (18)	18 (11)	7,52 [-0,45; 15,45]; 0,0517	1,70 [0,99; 2,92]; 0,0537	1,84 [0,95; 3,66]; 0,0643
Pneumonie	11 (6)	4 (2)	4,09 [-0,92; 9,44]; 0,0730	2,72 [0,88; 8,37]; 0,0814	2,76 [0,81; 12,09]; 0,1129
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (2)	9 (5)	-3,59 [-8,65; 1,01]; 0,0771	0,33 [0,09; 1,20]; 0,0914	0,32 [0,06; 1,32]; 0,0869
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (9)	8 (5)	4,06 [-1,90; 10,18]; 0,1446	1,85 [0,81; 4,25]; 0,1458	1,94 [0,74; 5,36]; 0,1948
Erkrankungen des Nervensystems	32 (19)	8 (5)	14,06 [6,87; 21,38]; <0,0001	3,95 [1,88; 8,33]; 0,0003	4,54 [1,99; 11,88]; <0,0001
Enzephalopathie	17 (10)	1 (1)	9,40 [4,38; 15,21]; <0,0001	16,80 [2,26; 124,82]; 0,0058	17,71 [2,93; 814,91]; <0,0001
Aphasie	9 (5)	0 (0)	5,29 [1,42; 10,12]; 0,0022	NE [NE; NE]; NE	NE [2,67; NE]; 0,0016
Psychiatrische Erkrankungen	10 (6)	0 (0)	5,88 [1,89; 10,85]; 0,0012	NE [NE; NE]; NE	NE [3,05; NE]; 0,0007
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (6)	7 (4)	1,72 [-3,68; 7,20]; 0,4846	1,41 [0,55; 3,62]; 0,4731	1,42 [0,48; 4,50]; 0,6211
Gefäßerkrankungen	18 (11)	3 (2)	8,80 [3,30; 14,82]; 0,0008	5,93 [1,78; 19,76]; 0,0037	6,59 [1,85; 35,42]; 0,0010
Hypotonie	15 (9)	3 (2)	7,04 [1,81; 12,76]; 0,0040	4,94 [1,46; 16,76]; 0,0103	5,33 [1,46; 29,16]; 0,0061

SOC PT	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT		
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	OR [95%-KI]; p-Wert
Datenschnitt: 25. Januar 2023					
Ein RD <0, RR <1 bzw. OR <1 bedeuten einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel.					
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SOCT: Standard of Care Therapy; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

Für folgende SOC und PT trat hinsichtlich häufige SUE nach SOC und PT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel auf: allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC), Fieber (PT), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Enzephalopathie (PT), Aphasie (PT), psychiatrische Erkrankungen (SOC), Gefäßerkrankungen (SOC) sowie Hypotonie (PT).

Für folgende SOC und PT trat hinsichtlich häufige SUE nach SOC und PT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel auf: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) sowie Febrile Neutropenie (PT).

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

<sup>16</sup> unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-52 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS	Alter	sAAPII nach IXRS	Geschlecht	Region	ECOG-PS	Art der Erkrankung gemäß Zentrallabor
Mortalität							
OS	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität							
EFS	●	●	●	●	●	●	●
PFS	○	○	○	○	○	○	○
ORR	●	●	●	●	●	●	●
CR	●	●	●	●	●	●	●
DOR	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Symptomatik							
EQ-5D-5L VAS – TUDI (15 Punkte)	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 Fatigue – TUDI	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 Schmerzen – TUDI	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – TUDI	○	○	○	○	○	○	n. d.
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – TUDI	○	n. d.	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – TUDI	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – TUDI	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 Verstopfung – TUDI	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 Diarrhö – TUDI	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – TUDI	○	n. d.	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS	Alter	sAAPII nach IXRS	Geschlecht	Region	ECOG-PS	Art der Erkrankung gemäß Zentrallabor
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – TUDI	<input type="radio"/>	n. d.	<input type="radio"/>				
EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion – TUDI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion – TUDI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion – TUDI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – TUDI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Sicherheit</b>							
UE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UE Grad $\geq 3$	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UE Grad 5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SUE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>							
Neurologische Ereignisse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Grad $\geq 3$ neurologische Ereignisse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwerwiegende Neurologische Ereignisse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CRS aller Grade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Grad $\geq 3$ CRS	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende CRS	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Hypogammaglobulinämie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Endpunkt	Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS	Alter	sAAIPI nach IXRS	Geschlecht	Region	ECOG-PS	Art der Erkrankung gemäß Zentrallabor
Grad $\geq 3$ Hypogammaglobulämie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende Hypogammaglobulämien	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Zytopenie	○	○	○	○	○	○	○
Grad $\geq 3$ Zytopenie	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende Zytopenien	○	○	○	○	○	○	○
Infektionen	○	○	○	○	○	○	○
Grad $\geq 3$ Infektionen	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende Infektionen	○	○	○	○	○	○	○
Subgruppenanalysen häufiger UE nach SOC und PT finden sich in Anhang 4-G							
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse, allerdings ohne Interaktions p-Wert. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)</p>							

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-53 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-53: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS	Alter	sAAPI nach IXRS	Geschlecht	Region	ECOG-PS	Art der Erkrankung gemäß Zentrallabor
Mortalität							
OS	p=0,3934	p=0,6778	p=0,3340	p=0,9599	p=0,9511	p=0,2296	p=0,6212
Morbidität							
EFS	p=0,9190	p=0,0782	p=0,9860	p=0,7569	p=0,7153	p=0,0734	p=0,2988
PFS	p=0,8974	p=0,2892	p=0,4151	p=0,9246	p=0,9480	<b>p=0,0266</b>	p=0,1737
ORR	p=0,9759	p=0,1629	p=0,5600	p=0,4567	p=0,7758	p=0,2864	p=0,8442
CR	p=0,7571	<b>p=0,0354</b>	p=0,9306	p=0,9215	p=0,4219	<b>p=0,0208</b>	p=0,3186
Symptomatik							
EQ-5D-5L VAS – TUDI (15 Punkte)	p=0,5840	p=0,6079	p=0,3381	p=0,6313	p=0,4971	p=0,7255	p=0,6478
EORTC QLQ-C30 Fatigue – TUDI	p=0,2488	p=0,7864	p=0,3861	p=0,4255	p=0,7101	p=0,8121	p=0,2328
EORTC QLQ-C30 Schmerzen – TUDI	p=0,8035	p=0,6134	p=0,1766	p=0,0558	p=0,5024	p=0,9486	p=0,4001
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – TUDI	p=0,9650	p=0,9955	p=0,3553	p=0,9955	p=0,5153	p=0,9537	NA
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – TUDI	p=0,1640	NA	p=0,3948	p=0,1728	p=0,5645	p=0,3182	p=0,8703
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – TUDI	p=0,1906	p=0,4266	<b>p=0,0237</b>	p=0,2417	p=0,3371	p=0,3272	p=0,5996
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – TUDI	<b>p=0,0472</b>	p=0,4667	p=0,1086	p=0,1885	p=0,6719	p=0,3062	p=0,1190
EORTC QLQ-C30 Verstopfung – TUDI	p=0,6132	p=0,8561	p=0,1307	p=0,5532	p=0,6842	p=0,2682	p=0,9035
EORTC QLQ-C30 Diarrhö – TUDI	p=0,3848	p=0,4226	p=0,1557	p=0,8586	p=0,5830	p=0,6322	p=0,8316
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – TUDI	p=0,7738	NA	p=0,1430	<b>p=0,0113</b>	p=0,5615	p=0,7104	p=0,4193

Endpunkt	Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS	Alter	sAAIP1 nach IXRS	Geschlecht	Region	ECOG-PS	Art der Erkrankung gemäß Zentrallabor
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – TUDI	p=0,7183	NA	p=0,5556	p=0,2049	p=0,8854	p=0,9952	p=0,6171
EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion – TUDI	p=0,4743	p=0,8622	p=0,5026	p=0,1529	p=0,4927	p=0,9183	p=0,9336
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion – TUDI	p=0,9600	p=0,8426	p=0,1725	p=0,6067	p=0,5523	p=0,9340	p=0,9273
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion – TUDI	p=0,8474	p=0,3020	p=0,1231	p=0,9954	p=0,6178	p=0,2658	p=0,8134
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – TUDI	p=0,3391	p=0,1928	p=0,8388	<b>p=0,0274</b>	p=0,9689	p=0,2406	p=0,0797
<b>Sicherheit</b>							
UE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UE Grad $\geq 3$	p=0,2981	p=0,4431	p=0,1668	p=0,6378	p=0,6406	p=0,1250	p=0,9877
UE Grad 5	p=0,3068	p=0,8548	<b>p=0,0452</b>	p=0,8375	p=0,6982	p=0,1236	p=0,6536
SUE	<b>p=0,0366</b>	p=0,4969	p=0,9719	p=0,6671	p=0,3664	p=0,9733	<b>p=0,0486</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>							
Neurologische Ereignisse	p=0,3912	p=0,7575	<b>p=0,0074</b>	p=0,8218	p=0,1084	<b>p=0,0298</b>	p=0,0606
Grad $\geq 3$ neurologische Ereignisse	p=0,9903	p=0,9895	p=0,9916	p=0,9892	p=0,9906	p=0,9915	p=0,9925
Schwerwiegende Neurologische Ereignisse	p=0,9903	p=0,9895	p=0,9917	p=0,9895	p=0,9890	p=0,9918	p=0,9923
CRS aller Grade	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Grad $\geq 3$ CRS	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Schwerwiegende CRS	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Hypogammaglobulinämie	p=0,9911	p=0,9937	p=0,9901	p=0,9912	p=0,9922	p=0,9934	p=0,9934

Endpunkt	Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS	Alter	sAAIPI nach IXRS	Geschlecht	Region	ECOG-PS	Art der Erkrankung gemäß Zentrallabor
Grad $\geq 3$ Hypogammaglobulämie	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Schwerwiegende Hypogammaglobulämien	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Zytopenie	<b>p=0,0094</b>	p=0,5001	p=0,8060	p=0,8234	p=0,2151	p=0,0528	p=0,0892
Grad $\geq 3$ Zytopenie	<b>p=0,0083</b>	p=0,1992	p=0,4099	p=0,9401	p=0,4350	p=0,1351	<b>p=0,0231</b>
Schwerwiegende Zytopenien	p=0,3657	p=0,1218	p=0,5133	p=0,4745	p=0,9890	p=0,9584	p=0,6655
Infektionen	p=0,0627	p=0,2088	p=0,2695	p=0,5741	p=0,7954	p=0,0521	p=0,1249
Grad $\geq 3$ Infektionen	p=0,5029	p=0,5793	p=0,8283	p=0,8068	p=0,9049	p=0,1416	p=0,9874
Schwerwiegende Infektionen	p=0,0643	p=0,6035	p=0,2203	p=0,6731	p=0,8339	p=0,0797	p=0,9093
Subgruppenanalysen häufiger UE nach SOC und PT finden sich in Anhang 4-G							
<p>CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; IXRS: EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; NA: Nicht zutreffend (Not Applicable); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement); UE: Unerwünschtes Ereignis</p>							

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

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

dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

#### 4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben (OS) – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte die Subgruppenanalyse keinen signifikanten p-Wert des Interaktionstests (vgl. Tabelle 4-53). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden im Folgenden anhand von Forest-Plots dargestellt.

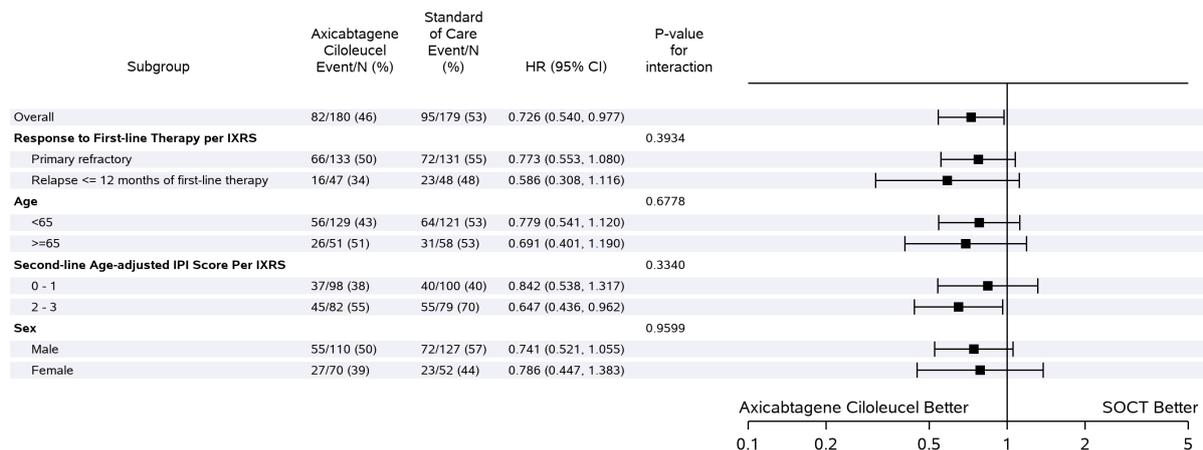


Abbildung 23: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 1)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; IPI: Internationaler prognostischer Index; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy

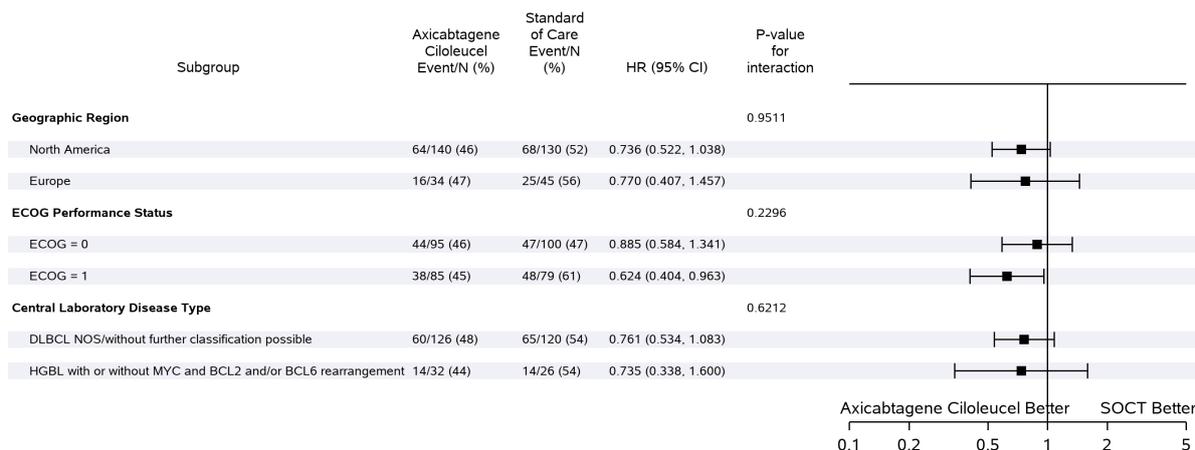


Abbildung 24: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 2)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NOS: Nicht anderweitig klassifiziert (Not Otherwise Specified); SOCT: Standard of Care Therapy

### 4.3.1.3.2 Ereignisfreies Überleben (EFS) - Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben zeigte die Subgruppenanalyse keinen signifikanten p-Wert des Interaktionstests (vgl. Tabelle 4-53). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden im Folgenden anhand von Forest-Plots dargestellt.

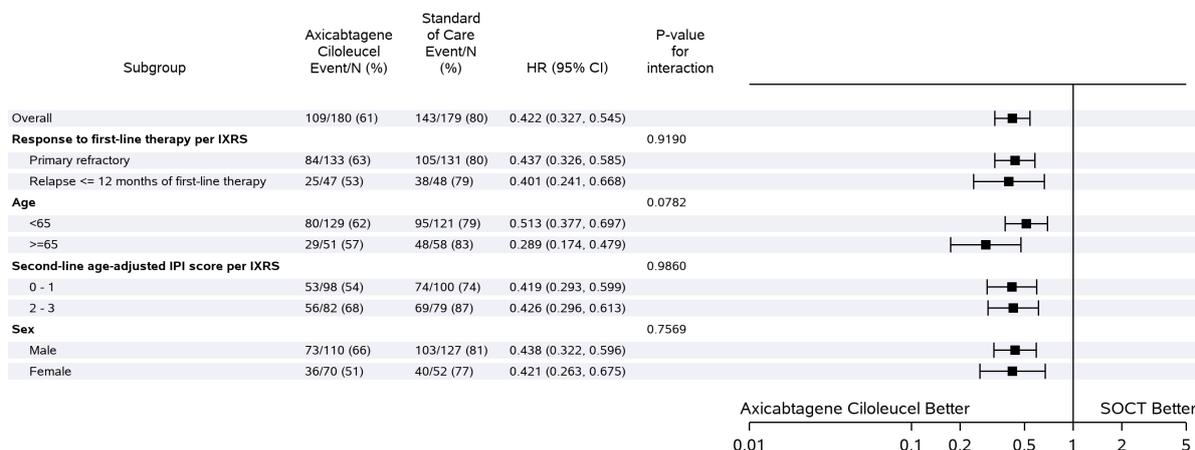


Abbildung 25: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu EFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 1)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; IPI: Internationaler prognostischer Index; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy

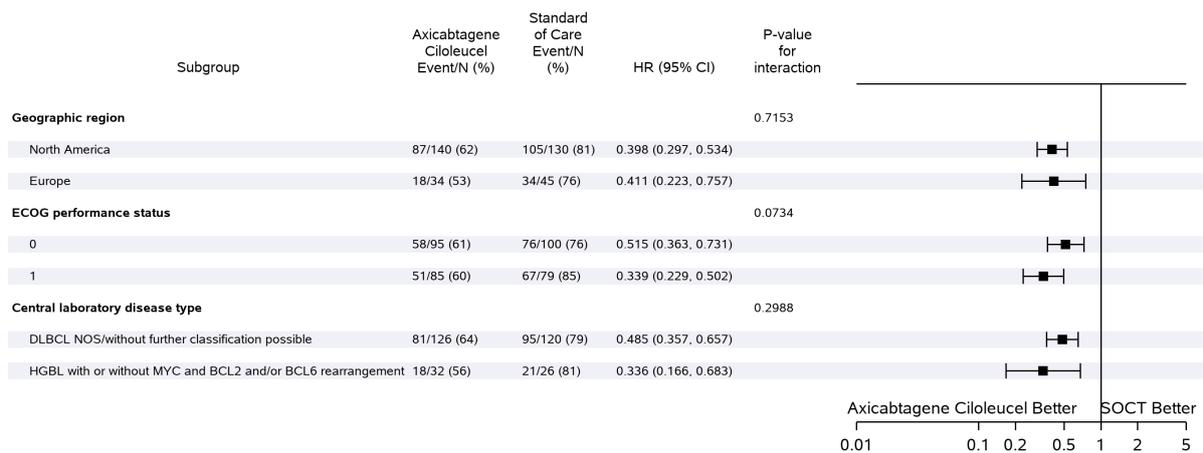


Abbildung 26: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu EFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 2)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NOS: Nicht anderweitig klassifiziert (Not Otherwise Specified); SOCT: Standard of Care Therapy

#### 4.3.1.3.2.3 Progressionsfreies Überleben (PFS) – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte die Subgruppenanalyse einen signifikanten p-Wert des Interaktionstests für die Subgruppe ECOG-PS (Interaktion  $p=0,0266$ ; vgl. Tabelle 4-53). Da die Subgruppenkategorien gleichgerichtete Effekte aufweisen, wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden im Folgenden anhand von Forest-Plots dargestellt.

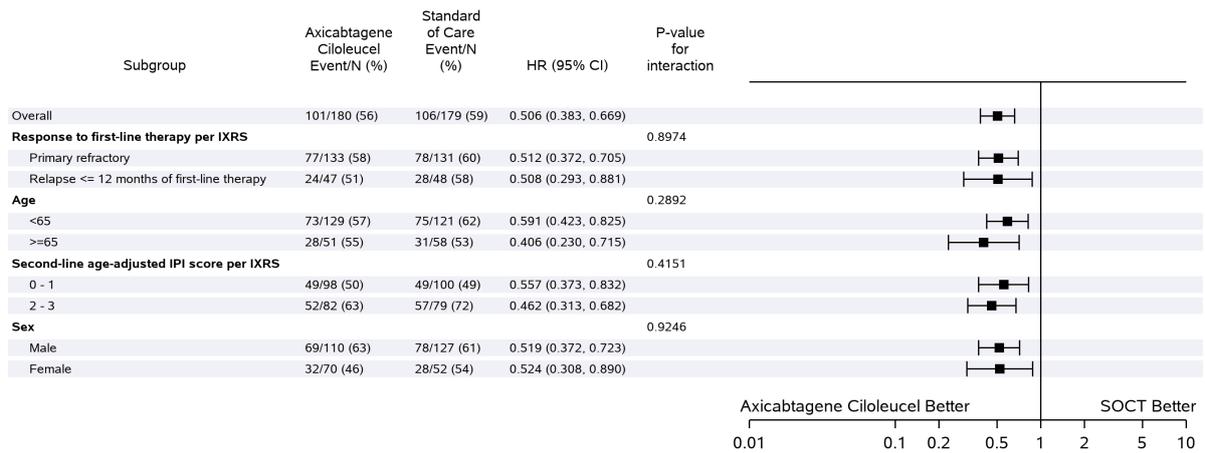


Abbildung 27: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu PFS, Prüferarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 1)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; IPI: Internationaler prognostischer Index; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SOCT: Standard of Care Therapy

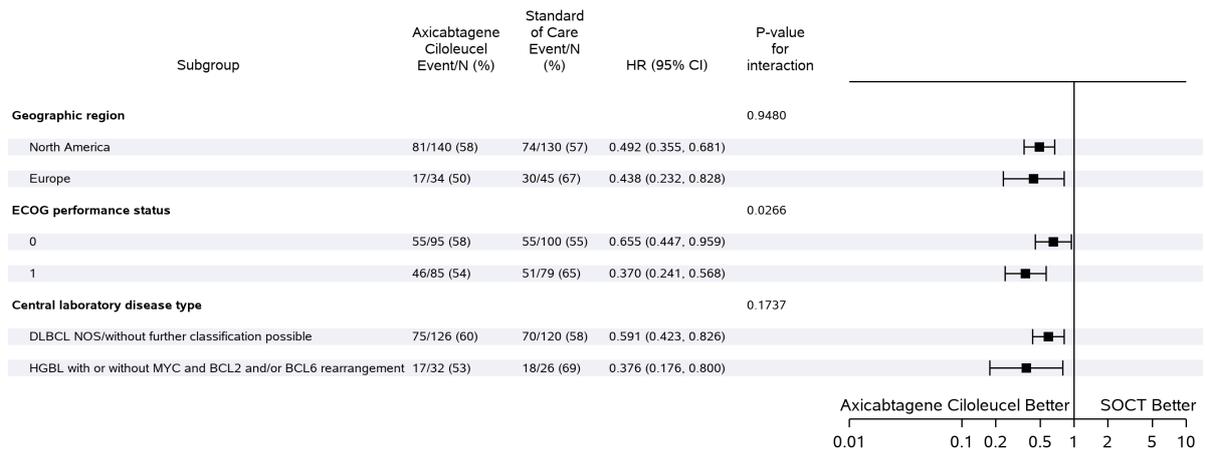


Abbildung 28: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu PFS, Prüferarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 2)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NOS: Nicht anderweitig klassifiziert (Not Otherwise Specified); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SOCT: Standard of Care Therapy

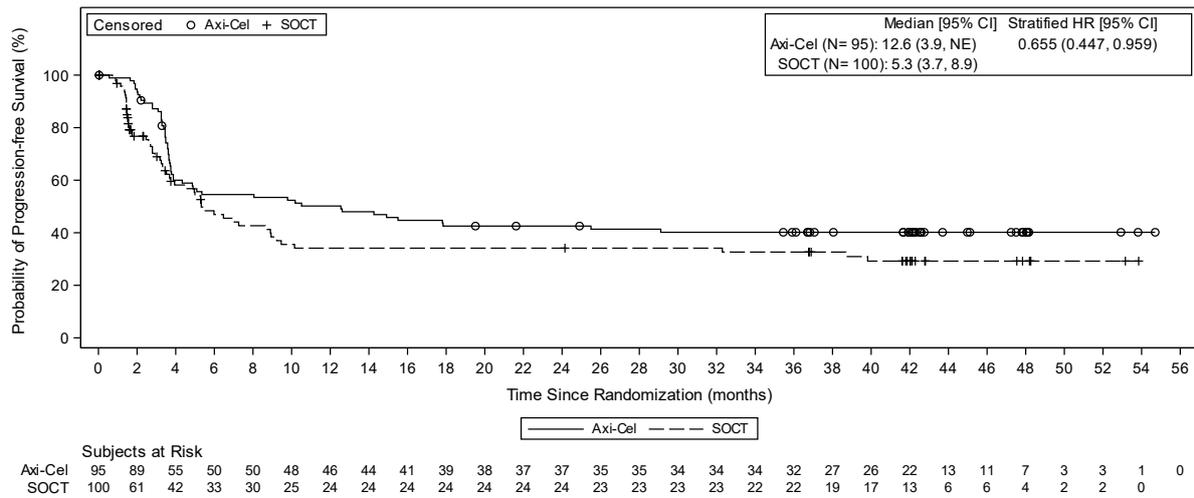


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalysen nach ECOG-PS zu PFS, Prüferarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (ECOG-PS=0)

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SOCT: Standard of Care Therapy

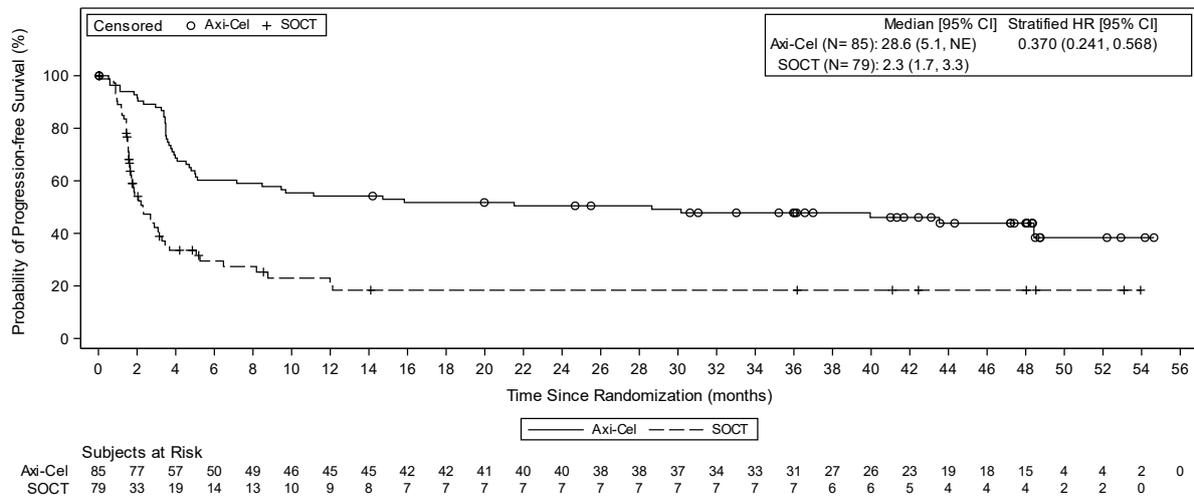


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalysen nach ECOG-PS zu PFS, Prüferarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (ECOG-PS=1)

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SOCT: Standard of Care Therapy

#### 4.3.1.3.2.4 Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrate zeigte die Subgruppenanalyse keinen signifikanten p-Wert des Interaktionstests (vgl. Tabelle 4-53). Für den Teilendpunkt CR zeigte die Subgruppenanalyse signifikante p-Werte der Interaktionstests für die Subgruppen ECOG-PS sowie Alter (Interaktion  $p=0,0354$  bzw.  $p=0,0208$ ; vgl. Tabelle 4-53). Da in beiden Subgruppen die jeweiligen Subgruppenkategorien gleichgerichtete Effekte aufweisen, wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden im Folgenden anhand von Forest-Plots dargestellt.

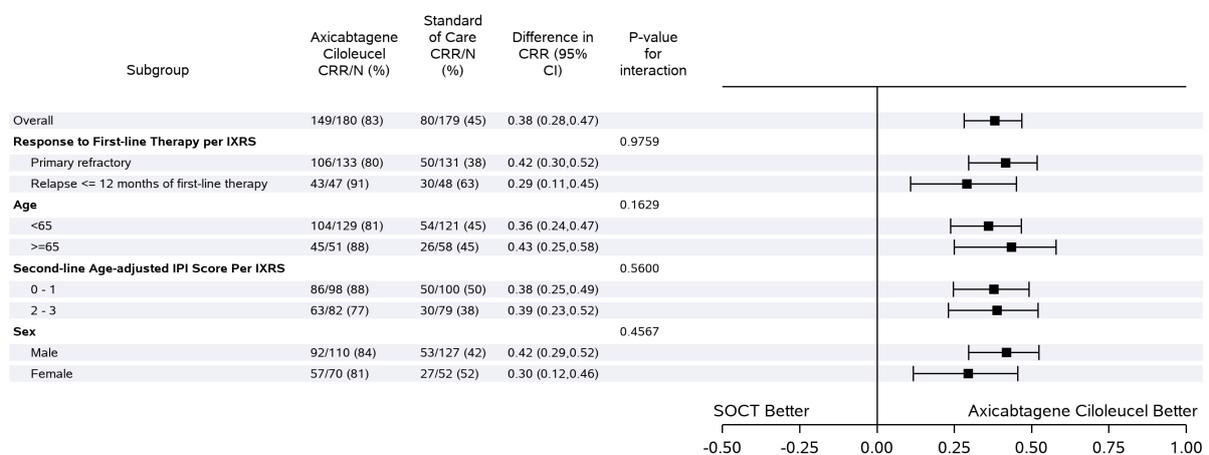


Abbildung 31: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu ORR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 1)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); IPI: Internationaler prognostischer Index; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy

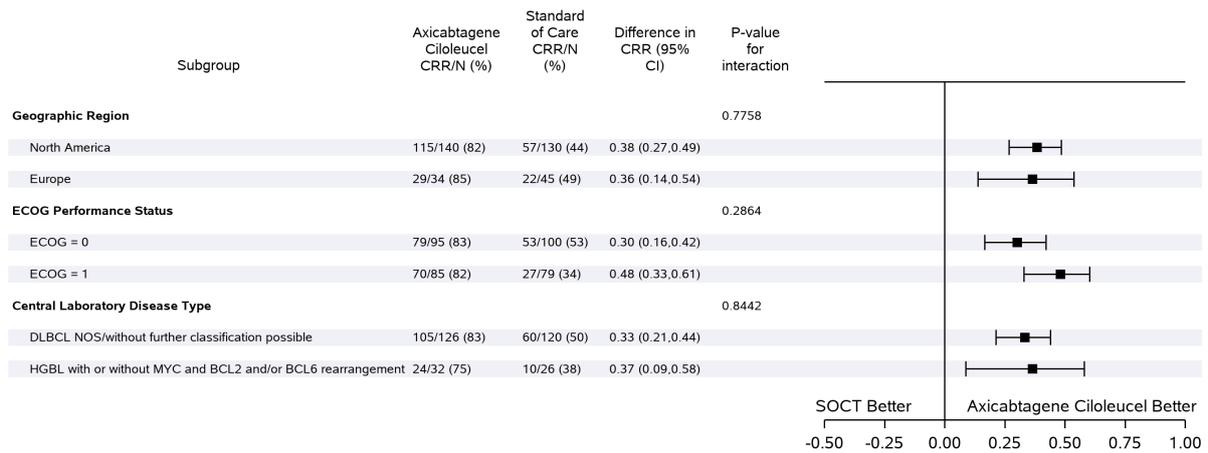


Abbildung 32: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu ORR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 2)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NOS: Nicht anderweitig klassifiziert (Not Otherwise Specified); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); SOCT: Standard of Care Therapy

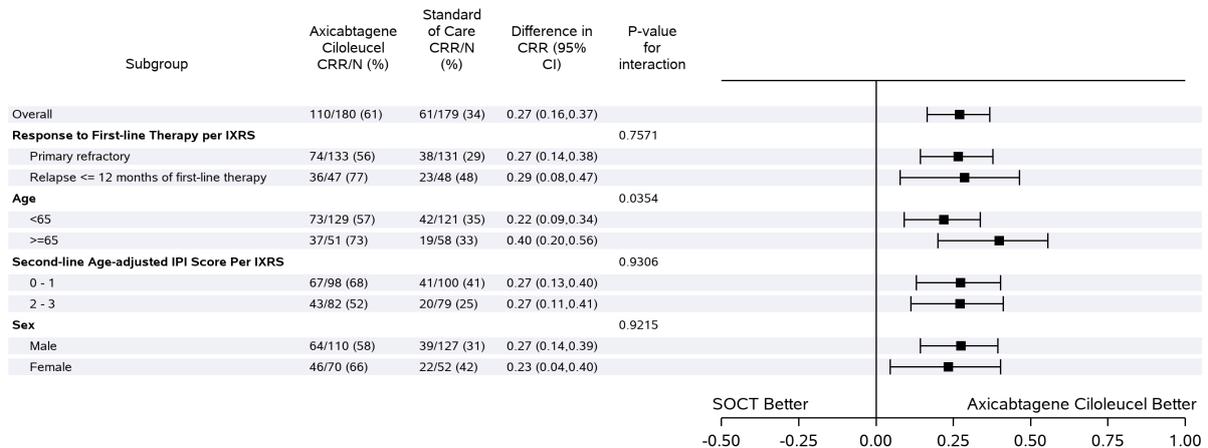


Abbildung 33: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu CR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 1)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); IPI: Internationaler prognostischer Index; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy

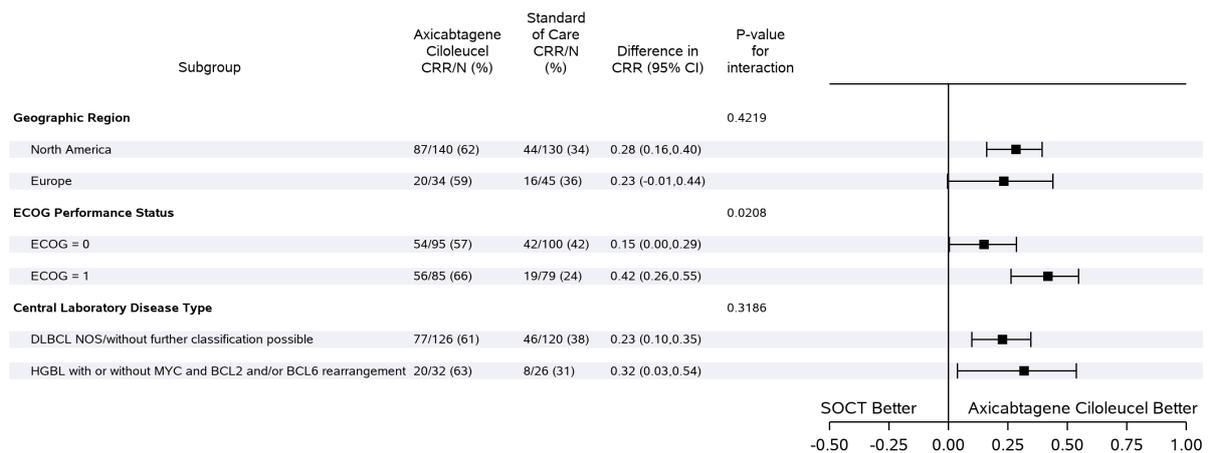


Abbildung 34: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu CR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 2)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); CRR: Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NOS: Nicht anderweitig klassifiziert (Not Otherwise Specified); SOCT: Standard of Care Therapy

#### 4.3.1.3.2.5 Symptomatik anhand der EQ-5D-5L VAS - Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Symptomatik anhand der EQ-5D-5L VAS zeigte die Subgruppenanalyse keinen signifikanten p-Wert des Interaktionstests (vgl. Tabelle 4-53).

Die Gesamtheit der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatik anhand der EQ-5D-5L VAS findet sich in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.2.6 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-54: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Kategorie	Axi-Cel	SOCT	Axi-Cel versus SOCT	Interaktions p-Wert
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI]	
Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS					
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – TUDI	Primär refraktär	30/119 (25)	21/89 (23)	0,94 [0,54; 1,64]	0,0472
	Rezidiv ≤12 Monate nach Erstlinientherapie	15/46 (33)	5/42 (12)	2,96 [1,09; 8,06]	

Endpunkt	Kategorie	Axi-Cel	SOCT	Axi-Cel versus SOCT	Interaktions p-Wert
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI]	
sAAIPI nach IXRS					
EORTC QLQ-C30	0-1	12/96 (13)	10/75 (13)	0,85 [0,37; 1,97]	0,0237
Appetitlosigkeit – TUDI	2-3	14/69 (20)	2/56 (4)	5,96 [1,37; 25,94]	
Datenschnitt: 18. März 2021 Ein HR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; HR: Hazard Ratio; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); SOCT: Standard of Care Therapy; TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

Für folgende Symptomatik-Skalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung) lag ein signifikanter Interaktions p-Wert in der Subgruppe Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS vor:

- Schlaflosigkeit (Interaktions p-Wert: 0,0472). Da die einzige Subgruppenkategorie mit statistisch signifikantem Effekt (Rezidiv  $\leq 12$  Monate nach Erstlinientherapie) gleichgerichtet mit dem Behandlungseffekt auf Gesamtebene ist, ergibt sich aus der möglichen Effektmodifikation keine Relevanz.

Für folgende Symptomatik-Skalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung) lag ein signifikanter Interaktions p-Wert in der Subgruppe sAAIPI nach IXRS vor:

- Appetitlosigkeit (Interaktions p-Wert: 0,0237). Da die einzige Subgruppenkategorie mit statistisch signifikantem Effekt (2-3) gleichgerichtet mit dem Behandlungseffekt auf Gesamtebene ist, hat die mögliche Effektmodifikation keine Relevanz.

Die Gesamtheit der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 findet sich in Anhang 4-G.

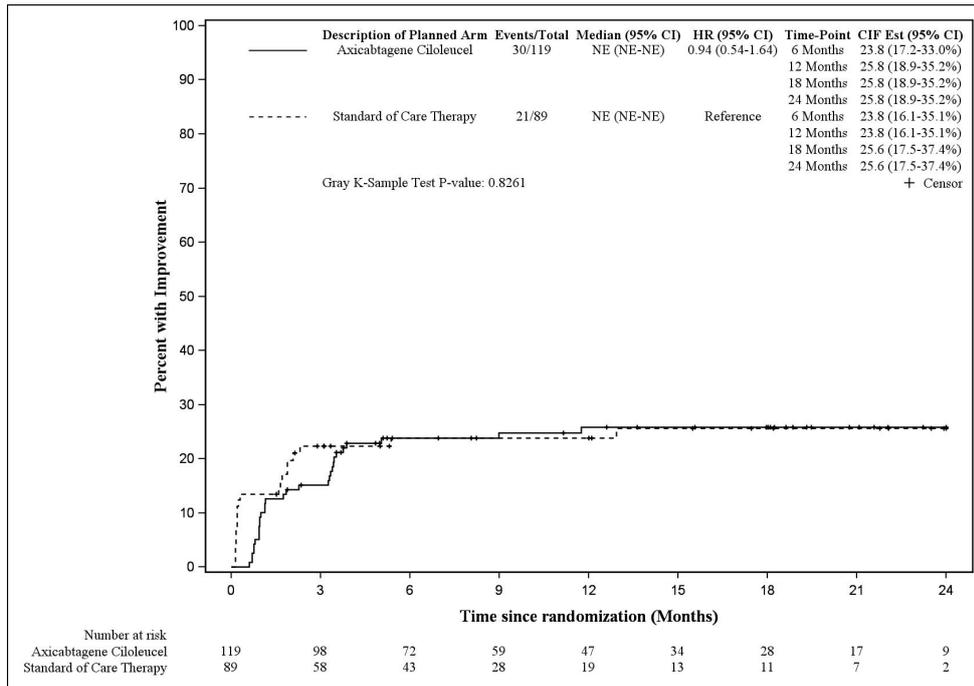


Abbildung 35: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS zu EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) (Primär refraktär)  
 CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

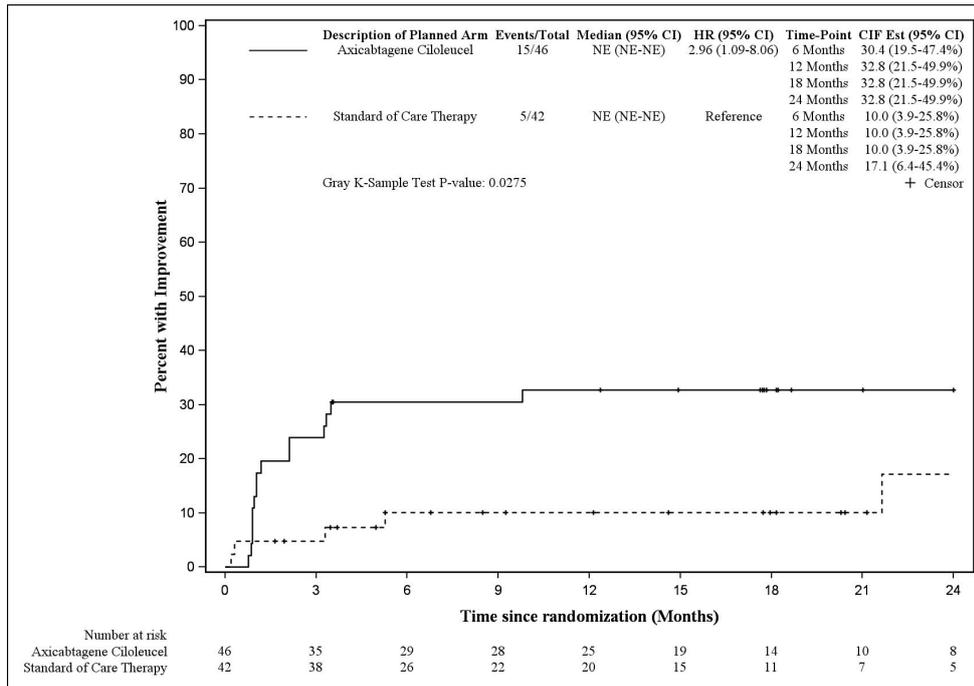


Abbildung 36: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS zu EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) (Rezidiv  $\leq 12$  Monate nach Erstlinientherapie)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

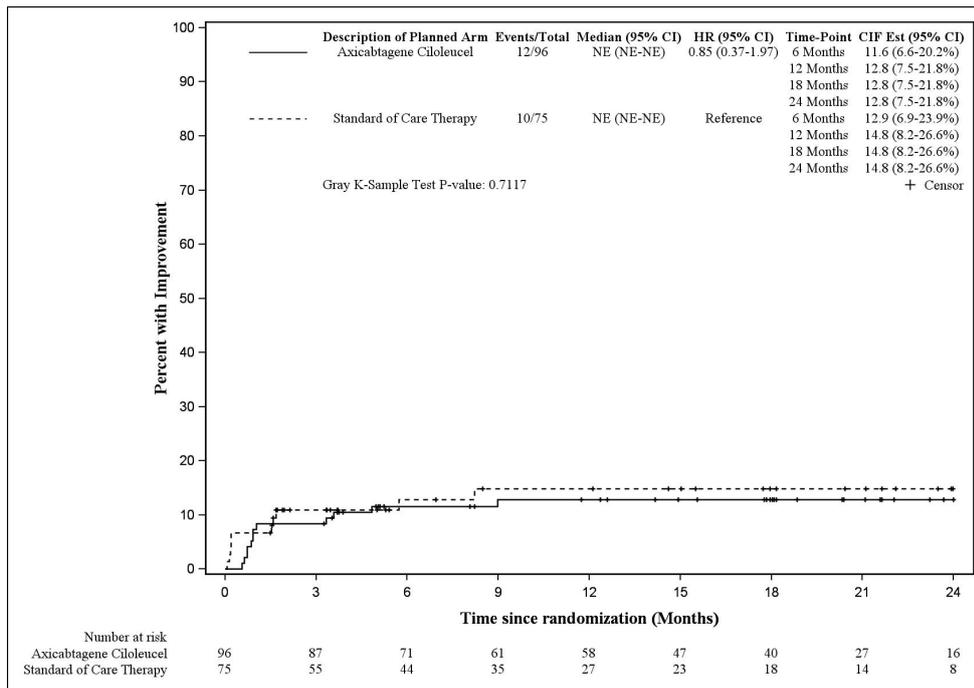


Abbildung 37: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach sAAIPI nach IXRS zu EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) (0-1)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index);

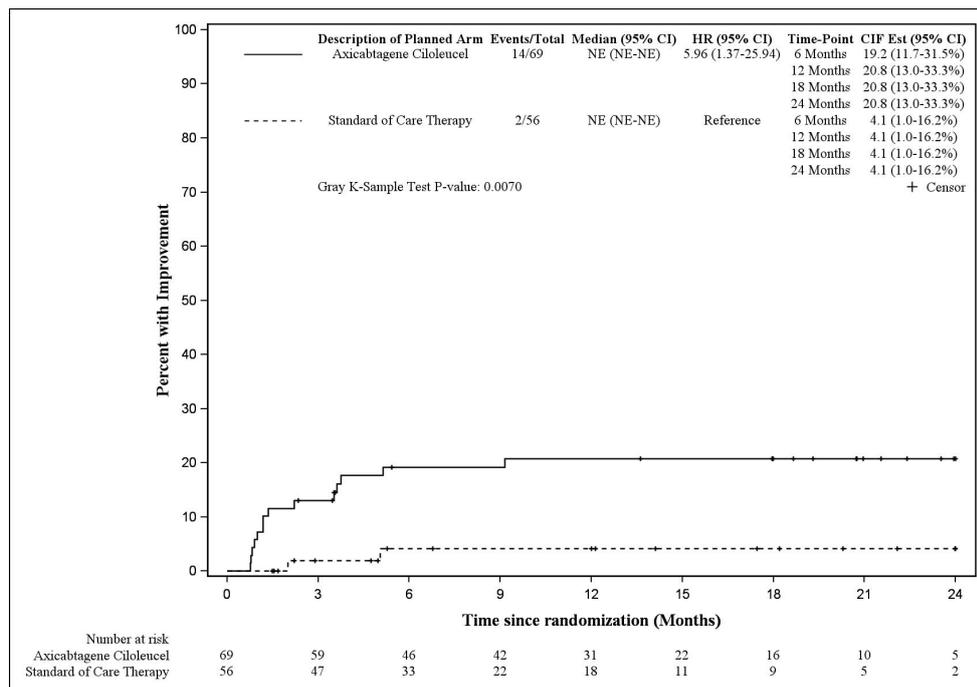


Abbildung 38: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach sAAIPI nach IXRS zu EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) (2-3)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index);

#### 4.3.1.3.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 - Subgruppenanalysen

Tabelle 4-55: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Kategorie	Axi-Cel	SOCT	Axi-Cel versus SOCT	Interaktions p-Wert
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI]	
Geschlecht					
EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – TUDI	männlich	13/101 (13)	2/95 (2)	5,91 [1,34; 25,94]	0,0113
	weiblich	5/64 (8)	5/36 (14)	0,50 [0,15; 1,74]	

Endpunkt	Kategorie	Axi-Cel	SOCT	Axi-Cel versus SOCT	Interaktions p-Wert
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI]	
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – TUDI	männlich	24/101 (24)	11/95 (12)	1,93 [0,95; 3,92]	0,0274
	weiblich	7/64 (11)	7/36 (19)	0,46 [0,16; 1,31]	

Datenschnitt: 18. März 2021  
Ein HR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel  
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy; TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement)

Für folgende Skalen der Domäne gesundheitsbezogene Lebensqualität des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung) lag ein signifikanter Interaktions p-Wert in der Subgruppe Geschlecht vor:

- körperliche Funktion (Interaktions p-Wert: 0,0113). Da die einzige Subgruppenkategorie mit statistisch signifikantem Effekt (männlich) gleichgerichtet mit dem Behandlungseffekt auf Gesamtebene ist, hat die mögliche Effektmodifikation keine Relevanz.
- globaler Gesundheitsstatus (Interaktions p-Wert: 0,0274). Da keine der Subgruppenkategorien einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied aufweisen, wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen

Die Gesamtheit der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 findet sich in Anhang 4-G.

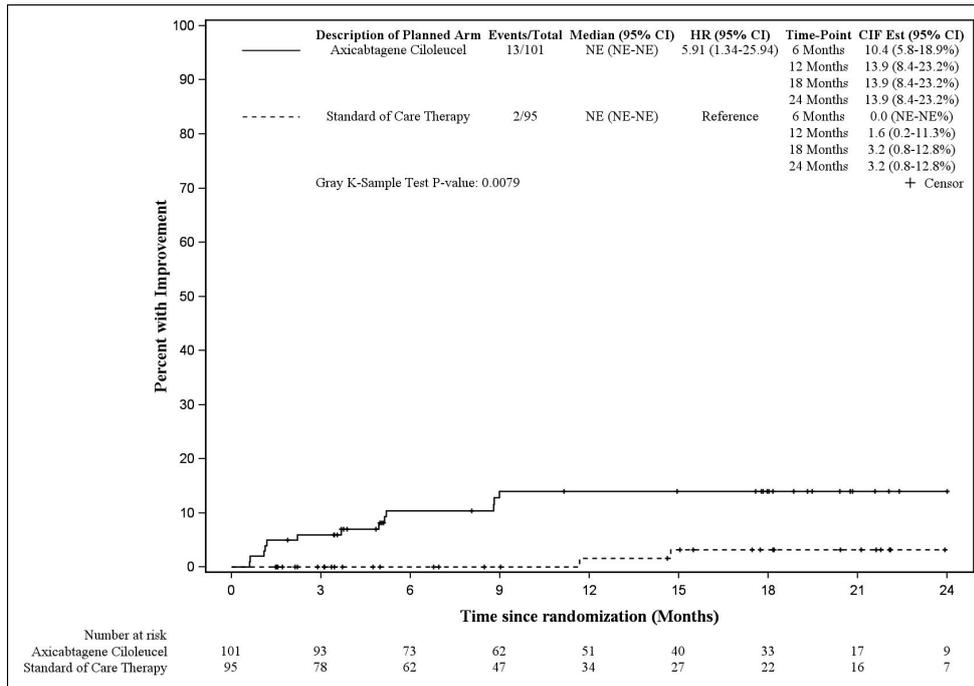


Abbildung 39: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zu EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) (männlich)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

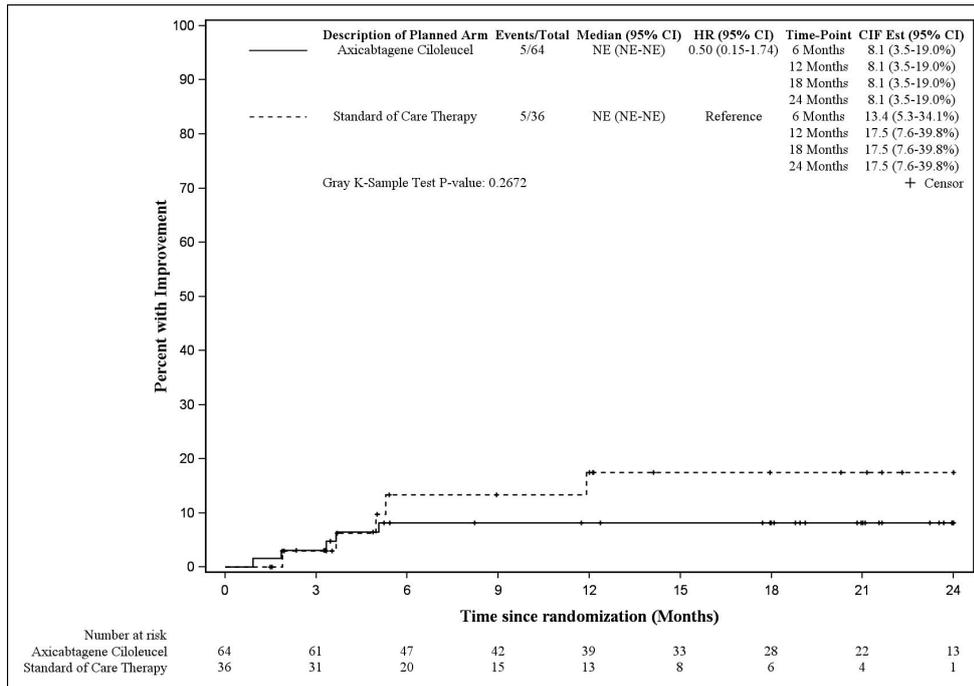


Abbildung 40: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zu EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) (weiblich)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

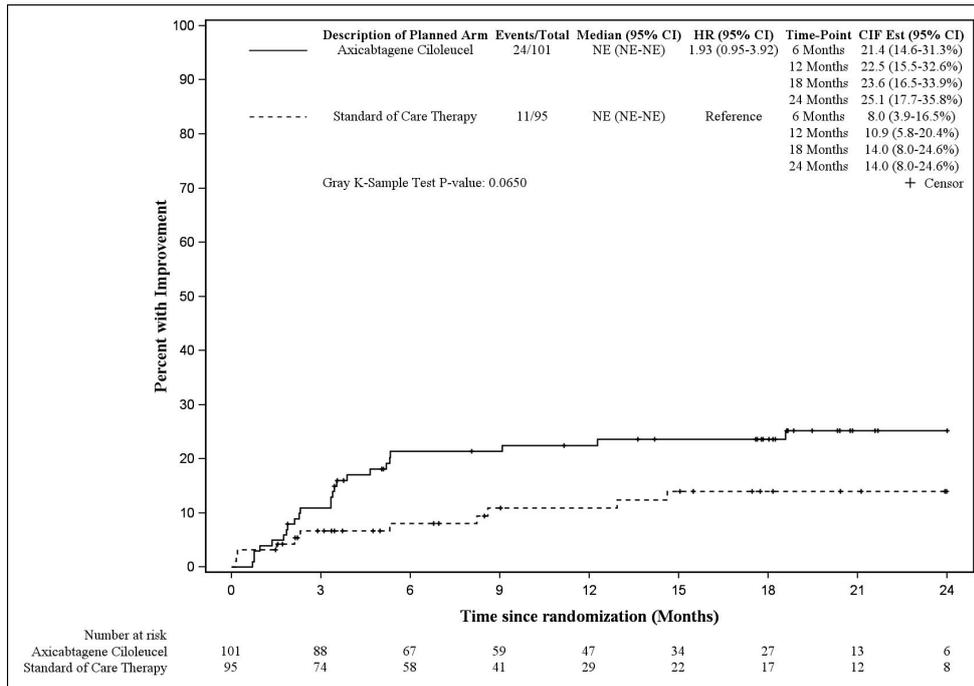


Abbildung 41: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zu EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) (männlich)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

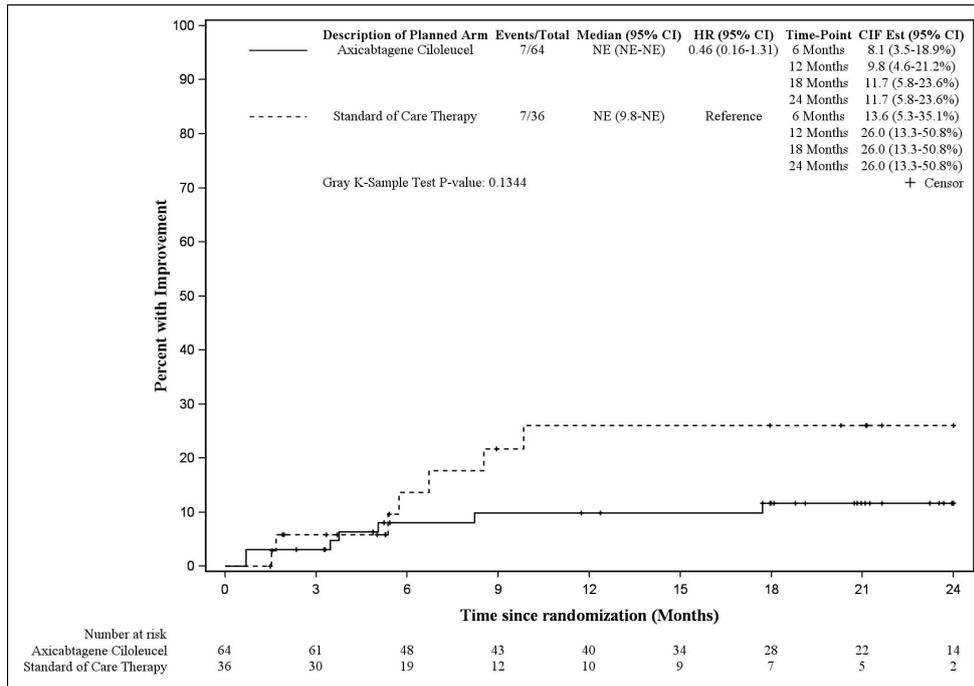


Abbildung 42: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zu EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; FAS) (weiblich)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

### 4.3.1.3.2.8 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen

#### Gesamtraten

Tabelle 4-56: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse unerwünschter Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Kategorie	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT	Interaktions p-Wert
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	
<b>Ansprechen auf Erstlinientherapie bei Randomisierung (IXRS)</b>					
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Primär refraktär	68/123 (55)	48/123 (39)	16,26 [3,21; 28,58]; 0,0108	0,0366
	Rezidiert ≤12 Monate nach Erstlinientherapie	27/47 (57)	30/45 (67)	-9,22 [-29,14; 11,81]; 0,3621	

Endpunkt	Kategorie	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT	Interaktions p-Wert
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	
<b>sAAIPI Gesamtscore (IXRS)</b>					
Grad 5	0 oder 1	11/97 (11)	1/93 (1)	10,26 [2,56; 18,77]; 0,0041	0,0452
	2 oder 3	6/73 (8)	6/75 (8)	0,22 [-10,18; 10,76]; 0,9821	
<b>Art der Erkrankung gemäß Zentrallabor</b>					
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	DLBCL NOS/keine weitere Klassifikation möglich	65/121 (54)	57/119 (48)	5,82 [-7,32; 18,69]; 0,3887	0,0486
	HGBL mit oder ohne MYC/BCL2/BCL6- Translokation	20/29 (69)	9/25 (36)	32,97 [3,74; 55,89]; 0,0136	
Datenschnitt: 25. Januar 2023 Ein RD <0, RR <1 bzw. OR <1 bedeuten einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NOS: Nicht anderweitig klassifiziert (Not Otherwise Specified); OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); SOCT: Standard of Care Therapy					

Für folgende Endpunkte lag ein signifikanter Interaktions p-Wert in der Subgruppe Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS vor:

- SUE (Interaktions p-Wert: 0,0366). Die Kategorie Primär refraktär zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten des SOCT-Arms (Risikodifferenz [RD] [95%-KI], p-Wert: 16,26 [3,21; 28,58], 0,0108).

Für folgende Endpunkte lag ein signifikanter Interaktions p-Wert in der Subgruppe sAAIPI Gesamtscore (IXRS) vor:

- Grad 5 (sAAIPI Gesamtscore (IXRS): Interaktions p-Wert: 0,0452). Da die Subgruppenkategorien gleichgerichtete Effekte aufweisen, wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen

- Für folgende Endpunkte lag ein signifikanter Interaktions p-Wert in der Subgruppe Art der Erkrankung gemäß Zentrallabor vor: SUE (Interaktions p-Wert: 0,0486). Da die Subgruppenkategorien gleichgerichtete Effekte aufweisen, wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Die Gesamtheit der Subgruppenanalysen der Gesamtraten UE findet sich in Anhang 4-G.

#### *Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse*

Tabelle 4-57: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Kategorie	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT	Interaktions p-Wert
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	
<b>Ansprechen auf Erstlinientherapie bei Randomisierung (IXRS)</b>					
Zytopenie	Primär refraktär	101/123 (82)	93/123 (76)	6,50 [-4,31; 17,15]; 0,2107	0,0094
	Rezidiert ≤12 Monate nach Erstlinientherapie	35/47 (74)	42/45 (93)	-18,87 [-34,75; -2,03]; 0,0155	
Zytopenie Grad ≥ 3	Primär refraktär	98/123 (80)	88/123 (72)	8,13 [-3,19; 19,20]; 0,1380	0,0083
	Rezidiert ≤12 Monate nach Erstlinientherapie	30/47 (64)	38/45 (84)	-20,61 [-38,19; -1,06]; 0,0260	
<b>sAAIPI Gesamtscore (IXRS)</b>					
Neurologische Ereignisse	0 oder 1	51/97 (53)	22/93 (24)	28,92 [14,43; 41,80]; <0,0001	0,0074
	2 oder 3	52/73 (71)	11/75 (15)	56,57 [40,66; 68,39]; <0,0001	
<b>ECOG-PS</b>					
Neurologische Ereignisse	0	48/92 (52)	21/94 (22)	29,83 [15,26; 42,79]; <0,0001	0,0298
	1	55/78 (71)	12/74 (16)	54,30 [38,48; 66,23]; <0,0001	

Endpunkt	Kategorie	Axi-Cel N=170	SOCT N=168	Axi-Cel versus SOCT	Interaktions p-Wert
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95%-KI]; p-Wert	
<b>Art der Erkrankung gemäß Zentrallabor</b>					
Zytopenie Grad $\geq 3$	DLBCL NOS/keine weitere Klassifikation möglich	89/121 (74)	91/119 (76)	-2,92 [-14,32; 8,61]; 0,5384	0,0231
	HGBL mit oder ohne MYC/BCL2/BCL6- Translokation	24/29 (83)	13/25 (52)	30,76 [3,24; 53,67]; 0,0460	
Datenschnitt: 25. Januar 2023 Ein RD <0, RR <1 bzw. OR <1 bedeuten einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NOS: Nicht anderweitig klassifiziert (Not Otherwise Specified); OR: Odds Ratio; PS: Performance Status; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); SOCT: Standard of Care Therapy					

Für folgende Endpunkte lag ein signifikanter Interaktions p-Wert in der Subgruppe Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS vor:

- Zytopenie (Interaktions p-Wert: 0,0094). Die Kategorie Rezidiv  $\leq 12$  Monate nach Erstlinientherapie zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Axi-Cel (RD [95%-KI], p-Wert: -18,87 [-34,75; -2,03], 0,0155).
- Zytopenie Grad  $\geq 3$  (Interaktions p-Wert: 0,0083). Die Kategorie Rezidiv  $\leq 12$  Monate nach Erstlinientherapie zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Axi-Cel (RD [95%-KI], p-Wert: -20,61 [-38,19; -1,06], 0,0260).

Für folgende Endpunkte lag ein signifikanter Interaktions p-Wert in der Subgruppe sAAIPI nach IXRS vor:

- Neurologische Ereignisse Interaktions p-Wert: 0,0074). Da die Subgruppenkategorien gleichgerichtete Effekte aufweisen, wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für folgende Endpunkte lag ein signifikanter Interaktions p-Wert in der Subgruppe ECOG-PS vor:

- Neurologische Ereignisse (Interaktions p-Wert: 0,0298). Da die Subgruppenkategorien gleichgerichtete Effekte aufweisen, wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für folgende Endpunkte lag ein signifikanter Interaktions p-Wert in der Subgruppe Art der Erkrankung nach Zentrallabor vor:

- Zytopenie Grad  $\geq 3$  (Interaktions p-Wert: 0,0231). Die Kategorie HGBL mit oder ohne MYC/BCL2/BCL6-Translokation zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten des SOCT-Arms (RD [95%-KI], p-Wert: 30,67 [3,24; 53,67], 0,0460).

Die Gesamtheit der Subgruppenanalysen UE von speziellem Interesse findet sich in Anhang 4-G.

#### *Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT*

Gemäß der Modulvorlage wurden für alle häufigen UE Subgruppenanalysen durchgeführt, falls die jeweilige SOC bzw. der PT statistisch signifikant war (vgl. Tabelle 4-56 und Tabelle 4-57). Die Ergebnisse der weiteren Subgruppenanalysen finden sich in Anhang 4-G. Es zeigen sich keine weiteren fazitrelevanten Effektmodifikationen.

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

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

Tabelle 4-58: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Registereinträge [Quelle]	Studienberichte [Quelle]	Publikation [Quelle]
ZUMA-7	ClinicalTrials.gov [38] EU-CTR [39] ICTRP [40-44]	ja [32, 33]	ja [35-37]
EU: Europäische Union (European Union); EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)			

#### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

##### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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

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

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

Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

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

#### 4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

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

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

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

##### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- Es sollen alle Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle Studien, für die der pharmazeutische

*Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

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

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

Für die Teilpopulation erwachsener Patienten mit einem DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser refraktär sind und nicht für eine ASCT infrage kommen, liegen Daten aus der nicht randomisierten und nicht vergleichenden multizentrischen Phase II-Studie ALYCANTE vor.

Tabelle 4-68: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ZUMA-7	ja	ja	laufend	Patienten-individuell Maximale Dauer von 5 Jahren für Patienten im Kontrollarm und von 15 Jahren für Patienten im Interventionsarm (inkl. Langzeit Follow-up)  Datenschnitt: 18. März 2021 (primäre Analyse)  Datenschnitt: 25. Januar 2023	<u>Interventionsarm:</u> Konditionierende Chemotherapie über drei Tage mit Fludarabin (30 mg/m <sup>2</sup> /Tag) und Cyclophosphamid (500 mg/m <sup>2</sup> /Tag) gefolgt von einer Infusion mit Axi-Cel (2 x 10 <sup>6</sup> Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg)  <u>Kontrollarm:</u> Zweitlinien-Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes <ul style="list-style-type: none"> <li>• R-ICE</li> <li>• R-DHAP</li> <li>• R-ESHAP</li> <li>• R-GDP</li> </ul>

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				(Finale OS-Analyse)	Responder aus dem Kontrollarm werden mit Hochdosis-Chemotherapie und ASCT behandelt
ALYCANTE	nein	nein	laufend	5 Jahre  Datenschnitt: 22. April 2022 (primäre Analyse) Datenschnitt: 19. Januar 2023	Konditionierende Chemotherapie über drei Tage mit Fludarabin (30 mg/m <sup>2</sup> /Tag) und Cyclophosphamid (500 mg/m <sup>2</sup> /Tag) gefolgt von einer Infusion mit Axi-Cel (2 x 10 <sup>6</sup> Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg)
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; kg: Kilogramm; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; mg: Milligramm; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + hoch dosiertes Cytarabin + Cisplatin; R-ESHAP: Rituximab + Etoposid + Methylprednisolon + Cytarabin + Cisplatin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-68 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Angaben in Tabelle 4-68 haben den Stand 03. April 2023.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-69 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-69: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Die systematische bibliografische Recherche nach Publikationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 03. April 2023 durchgeführt und ergab 2.661 Treffer, darunter waren 597 Duplikate. Weitere 2.042 Treffer konnten anhand des Titel-/Abstractscreenings ausgeschlossen werden. Die verbliebenen 22 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Es konnten zwei relevante Publikationen identifiziert werden [35, 36].

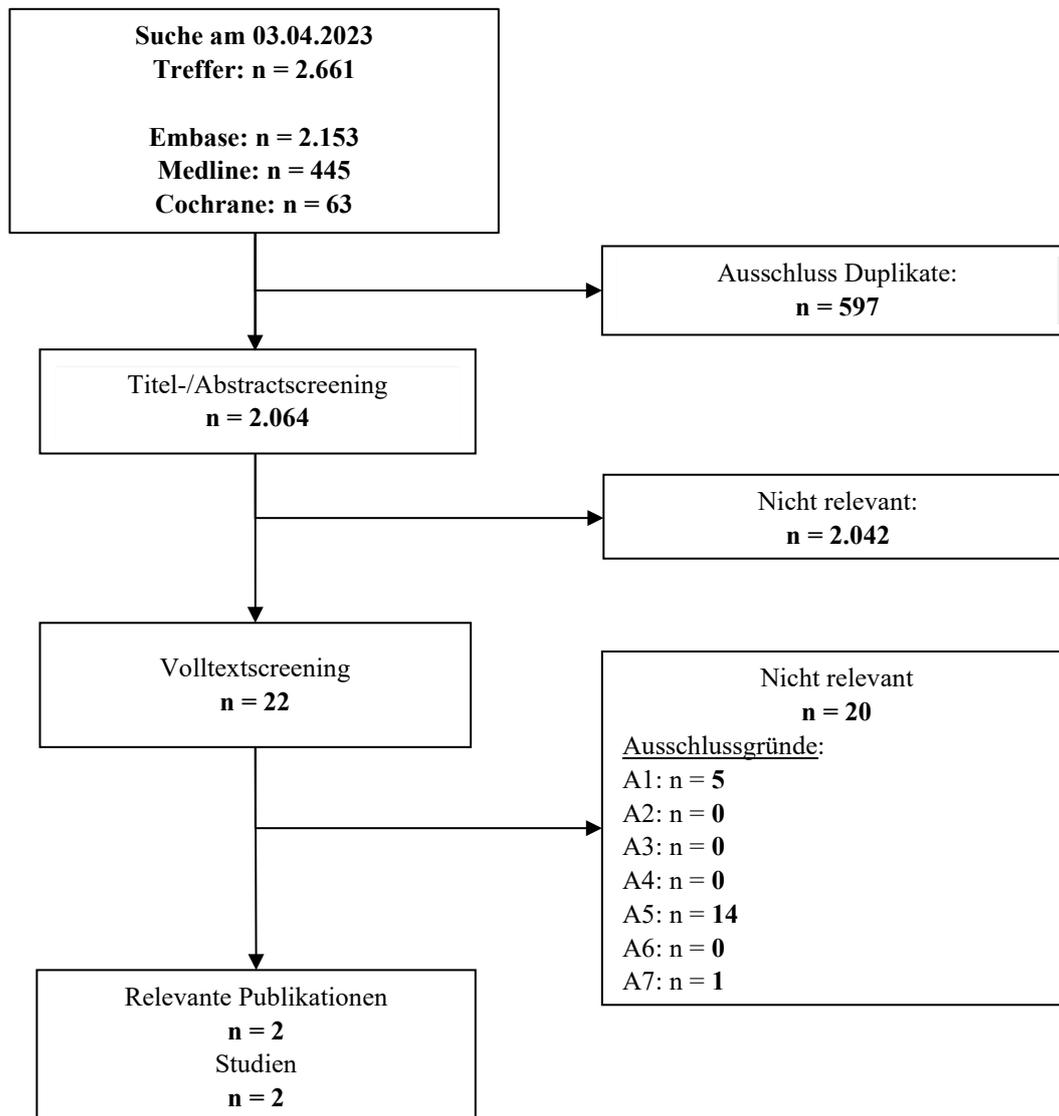


Abbildung 43: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBASE: Excerpta Medica Database; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; n: Patienten mit Ereignis

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-68) und ob die Studie auch

durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-70: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ZUMA-7	ClinicalTrials.gov [38] EU-CTR [39] ICTRP [40-44]	ja [32]	ja [36]	laufend
ALYCANTE	ClinicalTrials.gov [45], EU-CTR [46], ICTRP [47]	ja [48]	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse  
EU: Europäische Union (European Union); EU-CTR: EU Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-70 haben den Stand 03. April 2023.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-71: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA ergab keine Treffer mit relevanten Informationen und Daten für das vorliegende Dossier.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-71 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-71 haben den Stand 05. April 2023.

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-72: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zVT</b>						
ZUMA-7 (KTE-C19-107)	ja	ja	nein	ja [32]	ja [38-44]	ja [35, 36]
<b>Offen, einarmig, zu untersuchendes Arzneimittel</b>						
ALYCANTE	nein	nein	ja	ja [48]	ja [45-47]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

##### 4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

*Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-73: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ALYCANTE	Phase II-Studie, einarmig, offen	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach einer Erstlinientherapie, die nicht für eine ASCT infrage kommen	Axi-Cel (n=62 weitere für Subgruppenanalysen)	– Screening – Behandlung – Krankheits- beurteilungen zu Monat 1, 3, 6, 9 und 12 via FDG PET/CT nach Behandlung – Langzeit-Follow-up Jahr 2 und 3 – Studiendauer insgesamt 5 (Studie) bzw. 15 Jahre (Register) <u>Geplante Analysen:</u> 22. April 2022 (primäre Analyse der ersten 40 Patienten, die eine Axi-Cel-Infusion erhielten) Finale Analyse geplant für Juni 2025	18 Zentren in Frankreich <u>Start:</u> 10. März 2021 (Screening des ersten Patienten) 19. März 2021- 4. Mai 2022: Einschluss des ersten bzw. letzten Patienten <u>Ende:</u> Studie läuft noch	<u>Primärer Endpunkt:</u> • CMR nach 3 Monaten (Prüfarzt) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • CMR nach 3 Monaten (zentrale Beurteilung) • EFS • mEFS • ORR • DOR • PFS • OS • UE • SUE • QoL
<p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CMR: Vollständiges metabolisches Ansprechen (Complete Metabolic Response); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); FDG PET/CT: 18F-Fluorodesoxyglukose Positronenemissionstomografie + Computertomografie; mEFS: Modifiziertes ereignisfreies Überleben (Modified Event-Free Survival); n: Patienten mit Ereignis; ORR: Objektives Ansprechen (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); QoL: Lebensqualität (Quality of Life); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-74: Charakterisierung der Intervention – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Axi-Cel	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
ALYCANTE	Einzelinfusion Axi-Cel für eine Zieldosis von $2 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht mit einem Maximum von $2 \times 10^8$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Optional: Brückentherapie nach Leukapherese mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason) bis fünf Tage vor Infusion mit Axi-Cel oder R-GEMOX bis 14 Tage vor Beginn der Lymphodepletion. Beide Therapien erfolgen nach Maßgabe des Prüfarztes für Patienten mit hoher Krankheitslast.</li> <li>- Lymphodepletion über drei Tage mit Fludarabin (30 mg/m<sup>2</sup>/Tag) und Cyclophosphamid (500 mg/m<sup>2</sup>/Tag), anschließend zwei Tage Ruhe</li> </ul>
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; kg: Kilogramm; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; mg: Milligramm; R-GEMOX: Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin		

Tabelle 4-75: Demografie der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ALYCANTE, mFAS)

	Axi-Cel N=62
<b>Alter in Jahren</b>	
Median [Min, Max]	70 [49; 81]
<b>Alter kategorial, n (%)</b>	
<65 Jahre	7 (11,3)
≥65 Jahre	55 (88,7)
<b>Geschlecht, n (%)</b>	
Männlich	47 (75,8)
Weiblich	15 (24,2)
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; mFAS: Modifiziertes vollständiges Analyse-Set (Modified Full-Analysis-Set)	

Tabelle 4-76: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ALYCANTE, mFAS)

	Axi-Cel N=62
<b>Ausschlussgrund für eine ASCT, n (%)</b>	
Vorangegangene ASCT	2 (3,2)
HCT-CI ≥3	20 (32,3)

	<b>Axi-Cel N=62</b>
<b>ECOG-PS, n (%)</b>	
0-1	61 (98,4)
<b>IPI, n (%)</b>	
02	27 (43,5)
≥3	35 (56,5)
<b>Erkrankungsstadium nach Ann-Arbour, n (%)</b>	
III	16 (25,8)
IIIIV	46 (74,2)
<b>Erhöhte LDH, n (%)</b>	
n	7 (11,3)
<b>Ansprechen auf Erstlinientherapie, n (%)</b>	
Primär refraktär	34 (54,8)
Rezidiert ≥12 Monate nach Erstlinien-Therapie	3 (4,8)
<b>Brückentherapie, n (%)</b>	
R-GEMOX +/- Kortikosteroide	51 (82,3)
Kortikosteroide	1 (1,6)
<b>Art der Erkrankung zum Zeitpunkt der CAR-T-Zell Infusion, n (%)</b>	
DLBCL	58 (93,5)
FL Grad 3B	2 (3,2)
HGBL	1 (1,6)
Indolentes B-NHL mit Transformation zum aggressiven B-NHL	1 (1,6)
<b>Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der CAR-T-Zell Infusion, n (%)<sup>b</sup></b>	
Vollständiges metabolisches Ansprechen	4 (6,5)
Partielles metabolisches Ansprechen	15 (24,2)
Kein metabolisches Ansprechen	18 (29,0)
Fortschreitende metabolische Erkrankung	23 (37,1)
Fehlend	2 (3,2)
<p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; B-NHL: B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performing Status; FL: Follikuläres Lymphom; HCT-CI: Hämatopoetischer Zelltransplantation-spezifischer Komorbiditätsindex (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); IPI: Internationaler prognostischer Index; LDH: Lactat-Dehydrogenase; mFAS: Modifiziertes vollständiges Analyse-Set (Modified Full-Analysis-Set); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; R-GEMOX: Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin</p>	

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

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

## **Studienbeschreibung**

### ***ALYCANTE***

ALYCANTE ist eine offene, einarmige Phase II-Studie, die den Einsatz von Axi-Cel bei erwachsenen Patienten mit einem DLBCL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren und nicht für eine ASCT infrage kommen, untersucht. In dieser multizentrischen Studie wurden zwischen März 2021 und Mai 2022 insgesamt 69 Patienten in 18 französischen Zentren aufgenommen, von denen 62 zwischen April 2021 und Juni 2022 Axi-Cel erhielten.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen ein histologisch bestätigtes rezidiertes oder refraktäres B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms (B-NHL) (einschließlich DLBCL, HGBL, folliculäres Lymphom des Grades 3B nach Klassifizierung der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) 2016, ein primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) oder indolentes B-NHL, das in ein aggressives B-NHL transformiert ist und zuvor mit R-CHOP [Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin) + Vincristin (Oncovin) + Predniso(lo)n] behandelt wurde) auf, das durch FDG PET/CT nachweisbar war. Eine rezidierte Erkrankung wurde definiert als vollständige Remission nach Erstlinientherapie gefolgt von einem durch Biopsie nachgewiesenen Krankheitsrückfall innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie. Eine refraktäre Erkrankung war hingegen gekennzeichnet durch eine fortschreitende Erkrankung während der Erstlinientherapie, eine stabile Erkrankung als bestes Ansprechen nach mindestens 4 Zyklen der Erstlinientherapie oder partielles Ansprechen als Ergebnis nach 6 Zyklen Erstlinientherapie und Biopsie-Nachweis der Resterkrankung. Alle Patienten mussten zuvor eine adäquate Erstlinientherapie erhalten haben, die eine monoklonale Anti-CD20-Antikörpertherapie sowie eine CHOP (Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin) + Vincristin (Oncovin) + Predniso(lo)n)-ähnliche Chemotherapie umfasste und durften nicht für eine ASCT, wohl aber für eine CAR-T-Zell-Therapie in der Zweitlinie infrage kommen. Ungeeignet für eine ASCT waren alle Patienten, die älter waren als 65 Jahre, einen hämatopoetischen Zelltransplantation-spezifischen Komorbiditätsindex (Hematopoietic Cell

Transplantation-specific Comorbidity Index, HCT-CI) Score  $\geq 3$  aufwiesen oder nach Einschätzung des Arztes eine HDT mit anschließender ASCT nicht vertragen würden. Ausgeschlossen aus der Studie wurden alle Patienten, die mehr als eine vorangegangene systemische Therapie oder eine CD19-zielgerichtete Therapie erhalten hatten.

Im Rahmen der ALYCANTE-Studie unterzogen sich die Patienten zunächst einer Leukapherese und erhielten im Anschluss optional eine Brückentherapie bestehend aus Kortikosteroiden oder 1-2 Zyklen R-GEMOX (Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin). Auf eine Voruntersuchung mittels FDG PET/CT folgte die Studienbehandlung bestehend aus einer dreitägigen konditionierenden Chemotherapie zur Lymphodepletion (500 mg/m<sup>2</sup>/Tag Cyclophosphamid und 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag Fludarabin) und nach zwei bis maximal sieben Ruhetagen die Infusion mit Axi-Cel (Zieldosis:  $2 \times 10^6$  Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg). Die Patienten wurden an Tag 14 sowie zu den Monaten 1 und 3 nach der Axi-Cel-Infusion mittels FDG PET/CT untersucht. Weitere Untersuchungen werden nach den Monaten 6, 9 und 12 sowie im Anschluss daran jährlich erfolgen. Der langfristige Nachbeobachtungszeitraum umfasst 15 Jahre.

Der im Nutzendossier dargestellte Datenschnitt vom 19. Januar 2023 enthält die Daten von 62 Patienten 6 Monate nach Axi-Cel-Infusion. Es liegen entsprechend Daten zu OS, EFS, PFS, CMR, ORR sowie zu den UE vor.

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

- Modifiziertes vollständiges Analyse-Set (Modified Full-Analysis-Set, mFAS)

Im mFAS sind alle Patienten berücksichtigt, die mit unterschriebener Patienteninformation und Einwilligungserklärung in die Studie aufgenommen wurden und eine Infusion mit Axi-Cel erhielten. Dieses Set wurde zur Auswertung der Demografie und allgemeinen Charakterisierung der Studienpopulation sowie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Axi-Cel herangezogen.

- Safety-Analysis-Set

Das Safety-Analysis-Set entspricht dem mFAS und wurde für die Sicherheitsanalyse herangezogen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Bewertung des CMR 3 Monate nach Axi-Cel-Infusion (ohne zusätzliche Krebstherapie), basierend auf der Beurteilung der Krankheit durch den Prüfarzt mittels FDG PET/CT unter Verwendung der Lugano-Kriterien. Sekundäre Endpunkte waren CMR nach zentraler Bildgebungsprüfung (mittels Independent Review Committee [IRC]), EFS, modifiziertes EFS (mEFS), ORR, DOR, PFS, OS, PRO und UE. Alle sekundären Endpunkte wurden gemäß der Beurteilung des Prüfarztes erhoben. Das EFS wurde zusätzlich gemäß zentraler Beurteilung (IRC) erhoben.

### **Patientencharakteristika**

Das mediane Alter der Patienten in der Studie lag bei 70 Jahren (Spanne = [49; 81]). 88,7% der Patienten waren älter als 65 Jahre, 46,8% sogar älter als 70 Jahre. Von den 7 Patienten, die unter 65 Jahre alt waren, hatten 2 bereits zuvor eine ASCT erhalten und 5 wiesen einen HCT-CI Score von  $\geq 3$  auf. Insgesamt wurden mehr Männer als Frauen eingeschlossen (75,8% vs. 24,2%). Die mediane Zeit zwischen Erstdiagnose und Einschluss in die Studie betrug 9,4 Monate (Spanne = [4; 80]) und die mediane Dauer zwischen Erstdiagnose und Rezidiv betrug 8,2 Monate (Spanne = [3; 77]). Drei Patienten erfüllten das Einschlusskriterium, wonach zwischen Rezidiv und Ende der Erstlinientherapie maximal 12 Monate liegen sollten, nicht (ein Patient erlitt ein Rezidiv nach 14 Monaten, ein anderer erst nach 77 Monaten und der dritte Patient 17 Monate nach Ende der Erstlinientherapie). 60 Patienten erhielten eine Erstlinientherapie mit R-CHOP. Mit 54,8% wiesen etwas mehr als die Hälfte der Patienten eine primär refraktäre Erkrankung auf. Der ECOG-PS lag bei 61 Patienten bei 0-1 und ein Patient hatte einen ECOG-PS von 2. Zu Beginn der Studie wiesen 56,5% einen hohen IPI ( $\geq 3$ ) und 74,2% ein Erkrankungsstadium gemäß der Ann-Arbor Klassifizierung von III oder IV auf.

Unter den in die Studie eingeschlossenen Patienten konnte bei 58 Patienten (93,5%) ein DLBCL festgestellt werden. Auf die restlichen vier Patienten entfiel jeweils die Diagnose eines HGBL, eines indolenten B-NHL mit Transformation zu einem aggressiven B-NHL sowie zwei Patienten mit einem Follikulären Lymphom vom Grad 3B. Es wurden keine Patienten mit PMBCL eingeschlossen. Alle in der Studie eingeschlossenen Patienten hatten zuvor nur eine Therapielinie erhalten.

Insgesamt 52 Patienten (83,9%) erhielten eine Brückentherapie, entweder bestehend aus R-GEMOX mit oder ohne Kortikosteroide ( $n = 51$ ) oder mit ausschließlich Kortikosteroiden ( $n = 1$ ). Unter den Patienten, die eine R-GEMOX-Therapie erhielten, durchliefen 25 einen Zyklus, 25 Patienten 2 Zyklen und 1 Patient 3 Zyklen (zwei Zyklen vor der ersten Leukapherese und den dritten, laut Protokoll ungeplanten, Zyklus nach der zweiten Leukapherese). Vor der Lymphodepletion wiesen unter den 60 bewerteten Patienten 23 (37,1%) eine progressive metabolische Erkrankung auf, 18 Patienten (29%) zeigten kein metabolisches Ansprechen auf die Therapie und nur 19 Patienten (30,7%) zeigten ein Ansprechen (4 Patienten mit CMR und 15 Patienten mit PMR).

Alle im mFAS enthaltenen Patienten durchliefen eine Leukapherese (2 Patienten benötigten 2 Leukapheresen) und unterzogen sich anschließend einer dreitägigen Lymphodepletion bestehend aus 30 mg/m<sup>2</sup> Fludarabin und 500 mg/m<sup>2</sup> Cyclophosphamid in Vorbereitung auf die Infusion mit Axi-Cel. Die mediane Zeit vom Einschluss der Patienten bis zur Infusion betrug 41,5 Tage (Q1-Q3 = 38-48).

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

Die Studie ALYCANTE wurde an insgesamt 18 Studienzentren in Frankreich durchgeführt [48]. Der medizinische Versorgungsstandard Frankreichs ist mit dem in Deutschland grundsätzlich vergleichbar. Die erhobenen Daten lassen sich demnach auf den deutschen

Versorgungskontext übertragen, obwohl kein deutsches Studienzentrum an der Studie beteiligt war.

Laut DGHO-Leitlinie erkranken Männer häufiger als Frauen an einem DLBCL [9], was sich in der Studienpopulation mit einer Verteilung von 75,8% Männer und 24,2% Frauen widerspiegelt.

Es konnten keine Anhaltspunkte gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie ALYCANTE auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

#### 4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Bei der Studie ALYCANTE handelt es sich um eine einarmige, offene Phase II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel in Patienten mit r/r aggressivem DLBCL, welche für eine ASCT nicht infrage kommen, die aber mit CAR-T-Zellen behandelt werden können. Die Patienten wurden vorab gemäß bestimmter Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Gemäß Studiendesign erfolgte die Behandlung anschließend unverblindet für Prüfarzte und Patienten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist entsprechend als potenziell hoch einzustufen.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	OS	CMR	EFS	PFS	ORR	DOR	PRO	UE
ALYCANTE	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	nein	ja
<p>a: Da der Endpunkt DOR nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, werden die Ergebnisse zu DOR aus der Studie ALYCANTE nicht dargestellt.</p> <p>CMR: Vollständiges metabolisches Ansprechen (Complete Metabolic Response); DOR: Dauer des Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PRO: Patientenberichteter Endpunkte (Patient Reported Outcome); UE: Unerwünschtes Ereignis</p>								

#### 4.3.2.3.1 Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ALYCANTE	Das Gesamtüberleben (OS) ist für das mFAS definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von Axi-Cel und dem Tod jeglicher Ursache. Lebende Patienten wurden an ihrem letzten Follow-up-Datum zensiert. Die Analysen zum OS basieren auf dem mFAS.
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; mFAS: Modifiziertes vollständiges Analyse-Set (Modified Full-Analysis-Set); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)	

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

Da es sich bei der Studie ALYCANTE um eine nicht randomisierte einarmige Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt OS als möglicherweise hoch verzerrt. Jedoch ist davon auszugehen, dass es bei einem Endpunkt wie OS zu keiner Verzerrung kommen kann, da keine Interpretation des Ereignisses möglich ist.

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

Tabelle 79: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>mFAS N=62</b>
Verstorbene Patienten, n (%)	12 (19,4)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	50 (80,6)
KM Median [95%-KI] OS (Monate)	NE [NE; NE]
Überlebensrate % [95%-KI] nach KM-Schätzer	
10 Monate	78,3 [67,4; 87,1]
Datenschnitt: 19. Januar 2023. KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); KM: Kaplan Meier; mFAS: Modifiziertes vollständiges Analyse-Set (Modified Full-Analysis-Set); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht ermittelbar; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)	

Das mediane OS wurde nicht erreicht. Die Wahrscheinlichkeit, nach 10 Monaten noch am Leben zu sein, betrug 78,3%.

Nachfolgend ist die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

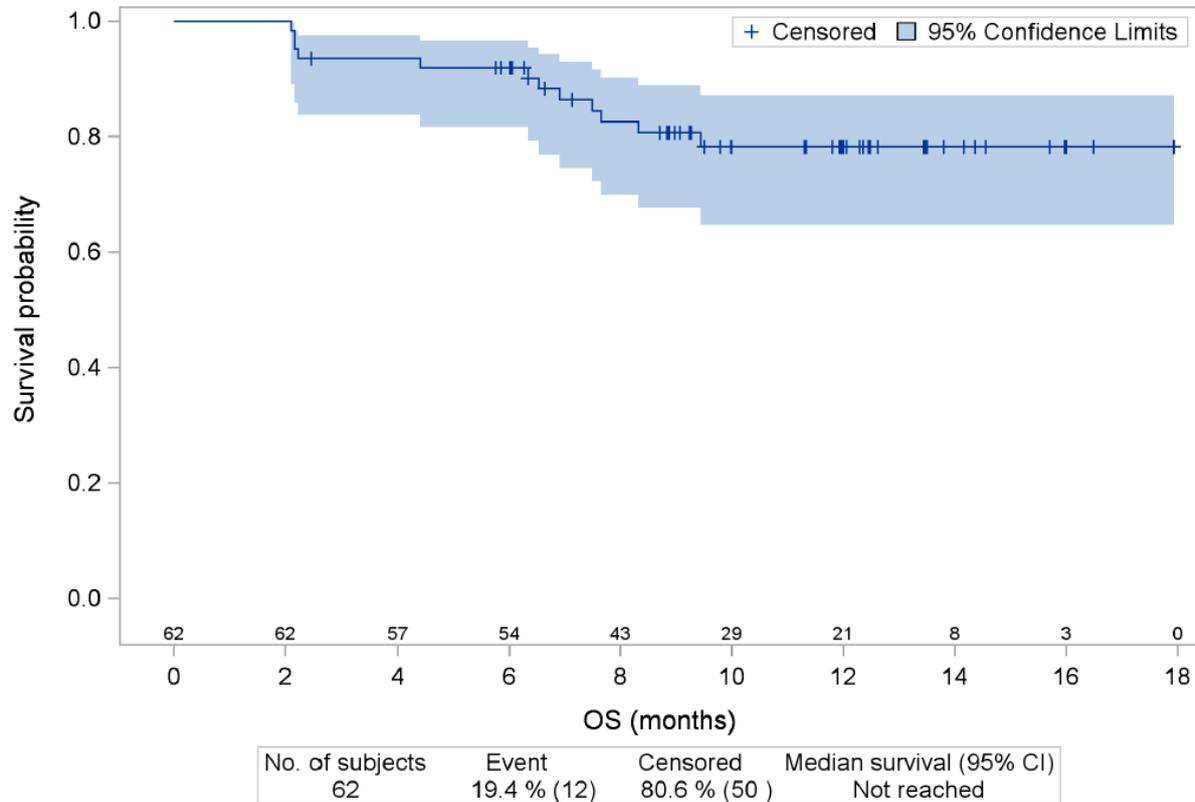


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 19. Januar 2023), mFAS

mFAS: Modifiziertes vollständiges Analyse-Set (Modified Full-Analysis-Set); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

#### 4.3.2.3.3.2 Ereignisfreies Überleben (EFS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von EFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ALYCANTE	<p>Das Ereignisfreie-Überleben (EFS) ist definiert als die Zeit zwischen Leukapherese und:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jedem Ereignis, das die Infusion mit Axi-Cel verhindert, falls Axi-Cel nie verabreicht wurde oder</li> <li>- Tod, Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen Therapie für Lymphome bei Fortschreiten der Erkrankung nach Axi-Cel-Infusion.</li> </ul> <p>Dargestellt wird das EFS gemäß Prüfarzt-Beurteilung zu Monat 3, 6 und 12 bestimmt. Die Analysen zum EFS basieren auf dem FAS.</p>
<p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set)</p>	

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

Da es sich bei der Studie ALYCANTE um eine nicht randomisierte einarmige Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt EFS als möglicherweise hoch verzerrt.

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

Tabelle 81: Ergebnisse für EFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>FAS N=69</b>
Patienten mit Ereignis, n (%)	35 (50,7)
Ohne Infusion nach Leukapherese	7 (10,1)
Progression	23 (33,3)
Tod	5 (7,2)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	34 (49,3)
KM Median [95%-KI] EFS (Monate)	12,3 [7,2; NE]
KM-Schätzer [95%-KI], %	
Monat 3	85,5 [74,7; 91,9]
Monat 6	66,7 [54,2; 76,4]
Monat 12	51,2 [38,2; 62,8]
Datenschnitt: 19. Januar 2023. EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); KM: Kaplan Meier; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht ermittelbar	

Das mediane EFS basierend auf der Prüfarzt-Bewertung betrug 12,3 Monate (95%-KI [7,2; NE]). Insgesamt wurden 35 (50,7%) EFS-Ereignisse berichtet (7 Patienten ohne Infusion nach Leukapherese, 23 Patienten mit Progress, 5 Patienten verstarben).

Nachfolgend ist die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

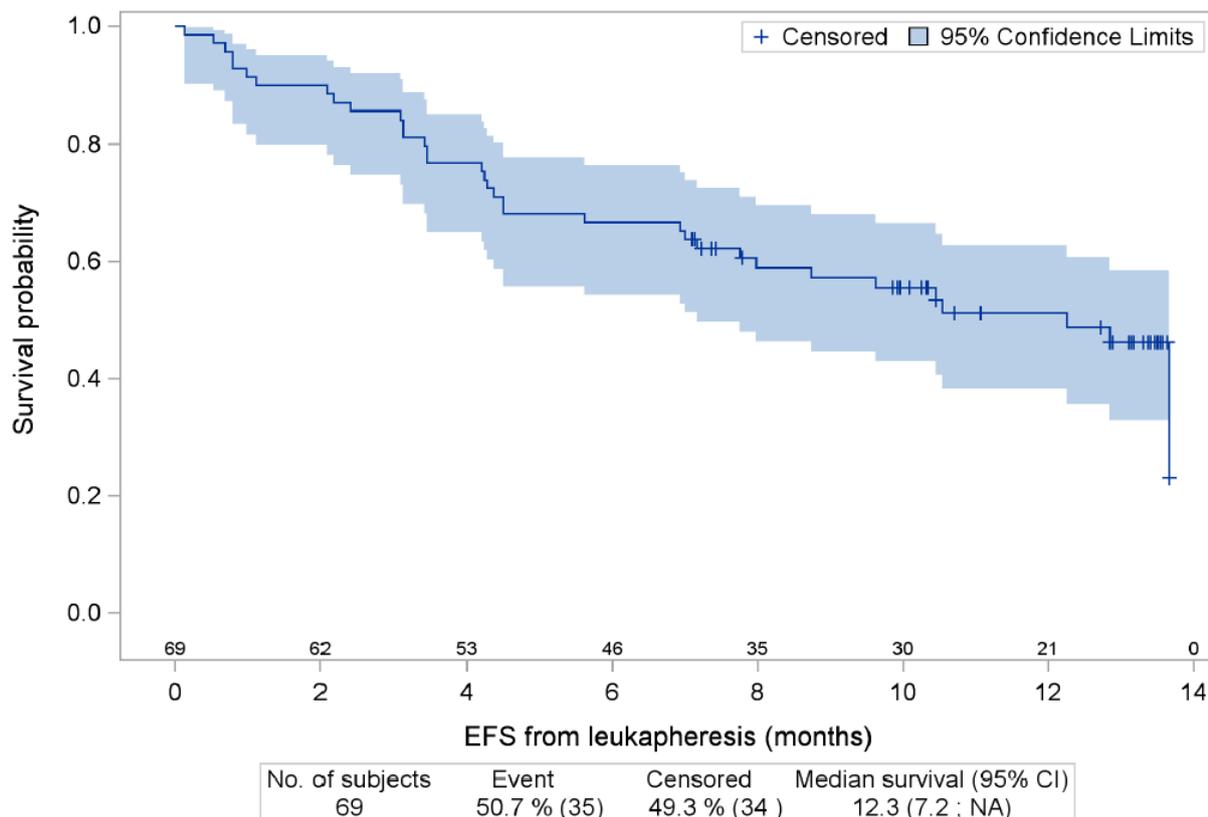


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für EFS (Cut-off-Datum: 19. Januar 2023), FAS  
 EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set)

### 4.3.2.3.3 Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ALYCANTE	Das Progressionsfreie Überleben (PFS) wurde durch den Prüfarzt bestimmt und ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von Axi-Cel und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Patienten, die weder eine Progression aufwiesen noch verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite mit angemessener Krankheitsbeurteilung zensiert.  Die Analysen zum PFS basieren auf dem mFAS.
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); mFAS: Modifiziertes vollständiges Analyse-Set (Modified Full-Analysis-Set);	

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

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

Da es sich bei der Studie ALYCANTE um eine nicht randomisierte einarmige Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt PFS als möglicherweise hoch verzerrt.

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

Tabelle 83: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>mFAS N=62</b>
Patienten mit Ereignis, n (%)	28 (45,2)
Progression	23 (37,1)
Tod	5 (8,1)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	34 (54,8)
KM Median [95%-KI] PFS (Monate)	11,8 [8,4; NE]
Datenschnitt: 19. Januar 2023. KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); KM: Kaplan Meier; mFAS: Modifiziertes vollständiges Analyse-Set (Modified Full-Analysis-Set); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht ermittelbar; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)	

Das mediane PFS basierend auf der Prüfarzt-Bewertung betrug 11,8 Monate (95%-KI [8,4; NE]). Insgesamt wurden 28 (45,2%) PFS-Ereignisse berichtet (23 Patienten mit Progress, 5 Patienten verstarben).

Nachfolgend ist die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

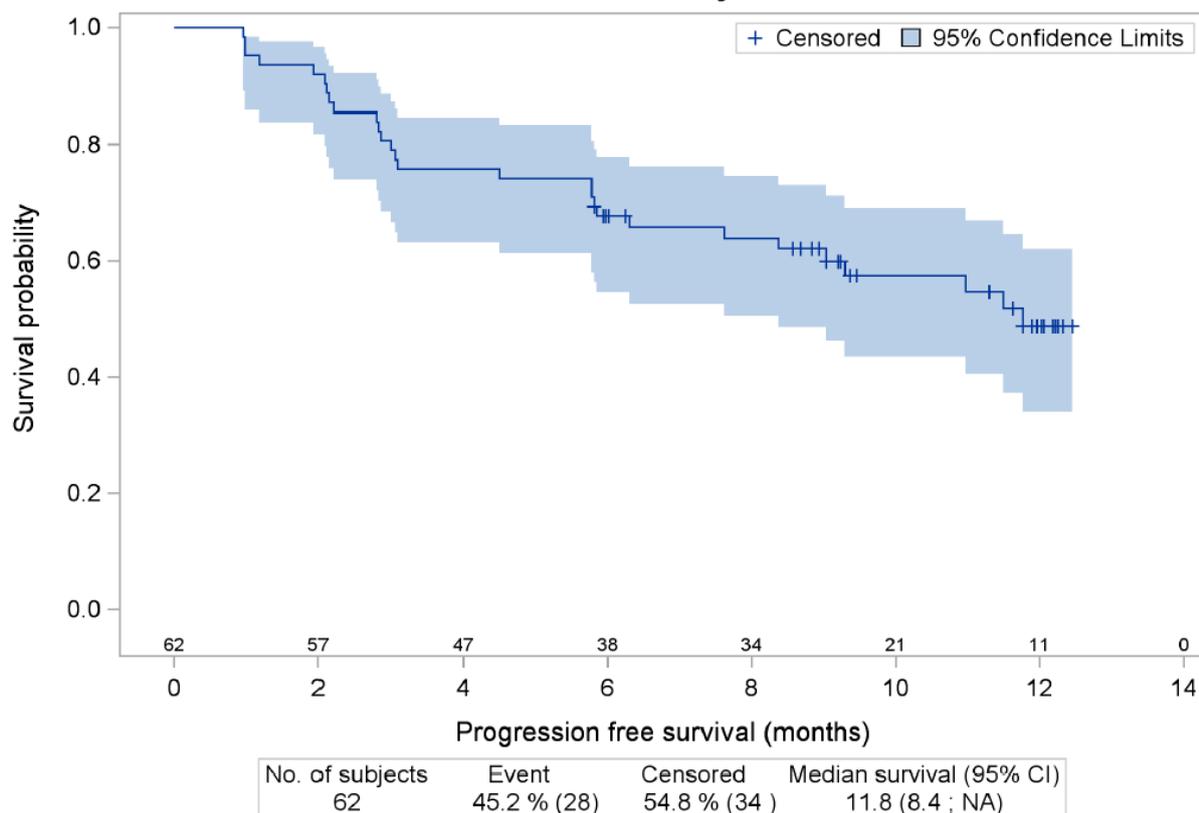


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Cut-off-Datum: 19. Januar 2023), mFAS  
 mFAS: Modifiziertes vollständiges Analyse-Set (Modified Full-Analysis-Set); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)

#### 4.3.2.3.3.4 Vollständiges metabolisches Ansprechen (CMR) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung von CMR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ALYCANTE	<p>Das CMR zum Zeitpunkt 3 Monate nach Axi-Cel-Infusion (ohne zusätzliche Krebstherapie), basierend auf der Bewertung des Prüfarztes, ist der primäre Endpunkt der Studie. Die Erhebung des CMR erfolgt mittels FDG PET/CT auf Grundlage der Lugano Ansprechkriterien [7].</p> <p>Das CMR wird zusätzlich durch eine verblindete zentrale Beurteilung (IRC) bestimmt.</p> <p>Das CMR ist die Anzahl der Patienten mit vollständigem Ansprechen geteilt durch die Anzahl an Patienten im mFAS. Patienten, für die aus irgendeinem Grund keine Voruntersuchung stattfand, werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>Die Analysen zum CMR basieren auf dem mFAS.</p>
<p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CMR: Vollständiges metabolisches Ansprechen (Complete Metabolic Response); FDG PET/CT: 18F-Fluordesoxyglukose Positronenemissionstomografie + Computertomografie; IRC: Independent Review Committee; mFAS: Modifiziertes vollständiges Analyse-Set (Modified Full-Analysis-Set)</p>	

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

Da es sich bei der Studie ALYCANTE um eine nicht randomisierte einarmige Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt CMR als möglicherweise hoch verzerrt.

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse für CMR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Axi-Cel N=62	
	Patienten mit Ereignis n (%)	[95%-KI]
CMR gemäß Prüfarzt	44 (71,0)	[58,05; 81,80]
CMR gemäß Zentralbeurteilung	41 (66,1)	[52,99; 77,67]

Datenschnitt: 19. Januar 2023.  
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CMR: Vollständiges metabolisches Ansprechen (Complete Metabolic Response);  
KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation

Drei Monate nach Axi-Cel-Infusion hatten 71% (44 Patienten; 95% KI [58,05; 81,80]) der Patienten gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt ein CMR. Die Zentralbeurteilung sah ein CMR bei 66,1% (41 Patienten; 95% KI [52,99; 77,67]) der Patienten als gegeben.

#### 4.3.2.3.3.5 Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von ORR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ALYCANTE	Die objektive Ansprechrate (ORR) nach Axi-Cel-Infusion (ohne zusätzliche Krebstherapie) im Zeitraum von Tag 14 bis Monat 12, basierend auf der Bewertung des Prüfarztes, ist ein sekundärer Endpunkt der Studie. Die Erhebung des ORR erfolgt mittels FDG PET/CT auf Grundlage der Lugano Ansprechkriterien und umfasst den Anteil an Patienten, die ein vollständiges (CR) sowie partielles Ansprechen (PR) im definierten Messzeitraum zeigen [7]. Patienten, für die aus irgendeinem Grund keine Beurteilung des Ansprechens vorlag, werden als Non-Responder betrachtet.  Die Analysen zum ORR basieren auf dem mFAS.
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); FDG PET/CT: 18F-Fluorodesoxyglukose Positronenemissionstomografie + Computertomografie; mFAS: Modifiziertes vollständiges Analyse-Set (Modified Full-Analysis-Set); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response)	

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

Da es sich bei der Studie ALYCANTE um eine nicht randomisierte einarmige Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt ORR als möglicherweise hoch verzerrt.

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse für ORR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Axi-Cel N=62	
	Patienten mit Ereignis n (%)	[95%-KI]
ORR gemäß Prüfarzt	56 (90,3)	[80,1; 96,4]
CR gemäß Prüfarzt	49 (79,0)	[66,8; 88,3]
Datenschnitt: 19. Januar 2023. Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)		

Die ORR umfasst alle Patienten, die ein vollständiges oder partielles Ansprechen gemäß Lugano-Ansprechkriterien aufweisen. Gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt traf dies nach Axi-Cel-Infusion im Zeitraum von Tag 14 bis Monat 12 auf 90,3% der Patienten (56 Patienten; 95% KI [80,1; 96,4]) zu. 79,0% der Patienten (49 Patienten; 95% KI [66,8; 88,3]) zeigten dabei ein CR.

#### 4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ALYCANTE	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) der Grade <math>\geq 2</math> sowie CRS und ICANS jeglichen Schweregrades, die nach der Leukapherese und bis zu 30 Tage nach der Axi-Cel-Infusion auftraten wurden erfasst. Die Einteilung des Schweregrades erfolgte durch den Prüfarzt gemäß CTCAE Version 5.0 bzw. ASBMT Consensus Grading.</p> <p>Die Analysen zu den UE basieren auf dem Safety-Analysis-Set.</p> <p>Folgende UE werden als UE von speziellem Interesse betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRS</li> <li>- Neurologische Ereignisse</li> <li>- Langanhaltende Zytopenien (&gt;1 Monat)</li> <li>- Infektionen</li> <li>- Hypogammaglobulinämie</li> <li>- Sekundäre Malignität</li> </ul> <p>Dargestellt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtraten UE (jeglicher Grad, Grade <math>\geq 3</math>, SUE sowie Therapieabbrüche aufgrund UE)</li> <li>- Häufige UE der Grade <math>\geq 3</math> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Neutropenie</li> <li>o Anämie</li> <li>o Thrombozytopenie</li> <li>o Lymphopenie</li> <li>o Leukopenie</li> <li>o ICANS</li> <li>o COVID-19</li> </ul> </li> <li>- Häufige SUE <ul style="list-style-type: none"> <li>o ICANS</li> <li>o CRS</li> <li>o Infektionen</li> </ul> </li> </ul> <p>UE von speziellem Interesse, sowie UE und SUE nach SOC und PT werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>ASBMT: American Society for Blood and Marrow Transplantation; Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; COVID: Corona Virus Disease; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-</p>

Associated Neurotoxicity Syndrome); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

Da es sich bei der Studie ALYCANTE um eine nicht randomisierte einarmige Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt UE als möglicherweise hoch verzerrt.

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) und UE Grad  $\geq 3$ , die von mindestens 10% der Patienten berichtet wurden, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Axi-Cel N=62
	Patienten mit Ereignis n (%)
UE aller Grade	62 (100,0)
Therapieabbrüche <sup>a</sup> aufgrund UE	0 (0,0)
UE Grade $\geq 3$	59 (95,2)
Neutropenie	41 (66,1)
Anämie	24 (38,7)
Thrombozytopenie	24 (38,7)
Lymphopenie	18 (29,0)
Leukopenie	15 (24,2)
ICANS	9 (14,5)
COVID-19	7 (11,3)

Datenschnitt: 19 Januar 2023  
a: Abbruch oder Unterbrechung der Brückentherapie mit Kortikosteroiden, der Brückentherapie mit R-GEMOX, von Fludarabin oder Cyclophosphamid  
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; COVID: Corona Virus Disease; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome); n: Patienten mit Ereignis;  
N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; UE: Unerwünschtes Ereignis

Alle Patienten hatten im Studienverlauf ein UE, davon hatten 59 ein schweres UE (Grade  $\geq 3$ ).

Häufige unerwünschte Ereignisse der Grade  $\geq 3$  waren Neutropenien, Anämien, Thrombozytopenien, Lymphopenien sowie Leukopenien, welche bei 66,1%, 38,7%, 38,7%, 29,0% bzw. 24,2% der Patienten auftraten. Weitere schwere UE, welche bei mindestens 10% der Patienten auftraten, waren das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) (14,5%) und Corona Virus Disease (COVID)-19 (11,3%).

Tabelle 4-90: Ergebnisse für SUE, die von mindestens 5% der Patienten berichtet wurden, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Axi-Cel N=62
	Patienten mit Ereignis n (%)
SUE	27 (43,5)
ICANS	13 (21,0)
CRS	9 (14,5)
Infektionen	9 (14,5)

Datenschnitt: 19 Januar 2023  
 Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; COVID: Corona Virus Disease; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation;  
 SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

27 Patienten hatten im Studienverlauf ein SUE.

Häufige Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren ICANS (21,0%), CRS (14,5%) und Infektionen (11,5%).

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

#### 4.3.2.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-91 Matrix der möglichen Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (ALYCANTE)

Endpunkt	Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS	Alter	sAAIPI nach IXRS	Geschlecht	Region	ECOG-PS	Art der Erkrankung gemäß Zentrallabor
Morbidity							
OS	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
EFS	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
PFS	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
CMR	n. d.	●	n. d.	n. d.	n. d.	●	n. d.
ORR:	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit							
UE	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse, es liegen keine Ergebnisse vor. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>CMR: Vollständiges metabolisches Ansprechen (Complete Metabolic Response); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); UE: Unerwünschtes Ereignis</p>							

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die einarmige Studie ALYCANTE auf Subgruppenanalysen verzichtet.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-92: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Registereinträge [Quelle]	Studienberichte [Quelle]	Publikation [Quelle]
ALYCANTE	ClinicalTrials.gov [45] EU-CTR [46] ICTRP [47]	ja [48]	nein
EU: Europäische Union (European Union); EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform			

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine umfassende systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche bestätigt (siehe Abschnitte 4.2.3.2, 4.2.3.3, Anhang 4-A und Anhang 4-B).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axi-Cel gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT bei erwachsenen Patienten mit DLBCL und HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist, wurde eine RCT sowie eine weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen. Die Studie ZUMA-7 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei Patienten mit DLBCL und HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist, und die für eine SCT geeignet sind. Sie entspricht aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib und weist eine hohe Ergebnissicherheit mit entsprechend niedrigem Verzerrungspotenzial auf. Der dargestellte Datenschnitt vom 25. Januar 2023 entspricht dem Datenschnitt der geplanten finalen OS-Analyse. Neben der Studie ZUMA-7 wurde die Studie ALYCANTE in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Sie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei Patienten mit DLBCL, die refraktär sind, oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemotherapie rezidivieren und nicht für eine SCT geeignet sind. Aufgrund ihres offenen einarmigen Studiendesigns weist sie eine geringere Ergebnissicherheit auf und das Verzerrungspotenzial ist als hoch zu bewerten. Alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte sind valide und patientenrelevante Endpunkte, die unter anderem vom IQWiG, dem G-BA und der EMA als solche anerkannt wurden. Die Endpunkte wurden gemäß aktueller Leitlinien und Standards erfasst und bewertet. In der Studie ZUMA-7 wurde auf Endpunktebene das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte OS, EFS, PFS, Objektives Ansprechen sowie DOR aufgrund der verblindeten zentralen Beurteilung oder der eindeutigen Interpretierbarkeit des Endpunktes OS als niedrig eingestuft. Dementsprechend kann für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Symptomatik (anhand EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30), gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE als hoch eingestuft. Für diese Endpunkte kann dementsprechend jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für alle bewertungsrelevanten Endpunkte werden Subgruppenanalysen vorgelegt. In der Studie ALYCANTE umfasst der erste Datenschnitt lediglich Analysen zum Ansprechen sowie zu UE, für die Betrachtung weiterer Endpunkte war die Follow-up Zeit von 3 Monaten zu kurz. Da es sich bei der Studie ALYCANTE um eine nicht randomisierte Studie handelt, gelten die Ergebnisse auf Studien- und Endpunktebene als möglicherweise hoch verzerrt. Aufgrund des einarmigen

Studiendesigns ist zudem eine Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber der zVT für die entsprechende Patientenpopulation nicht möglich.

Insgesamt kann aufgrund der hohen Studienqualität und auf Basis der Ergebnisse der Studie ZUMA-7 für Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und die für eine HDT geeignet sind, ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für jene Patienten, die hingegen nicht für eine HDT geeignet sind, liefert die einarmige Studie ALYCANTE erste Daten auf Grundlage derer ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abzuleiten ist.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Das DLBCL ist eine sehr heterogene, neoplastische Erkrankung des lymphatischen Systems und zählt zu den häufigsten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Erwachsenen [49]. Es tritt

überwiegend bei älteren Patienten im siebten Lebensjahrzehnt auf, jedoch können auch junge Patienten und selten Kinder betroffen sein. Die Therapie in der Erstlinie besteht aus einer Kombination von Rituximab mit einer Polychemotherapie (R-CHOP) oder abhängig vom individuellen Risikoprofil des Patienten aus einem R-CHOP-ähnlichen Protokoll [9, 50]. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben im Rahmen dieser Immunchemotherapie liegt bei 60-70% [49]. Etwa 30-45% der Patienten sprechen jedoch nicht auf die Erstlinientherapie an oder erleiden nach Remission einen Rückfall [51, 52]. Für diese Patienten besteht eine deutlich schlechtere Prognose, da die Auswahl an Therapiemöglichkeiten begrenzt ist und die ASCT als Standardtherapie in der Zweitlinie mit kurativem Ansatz aufgrund von fortgeschrittenem Alter oder Komorbiditäten nur einem Teil der Patienten zur Verfügung steht [53, 54]. Entsprechend besteht für Patienten mit r/r DLBCL in der Zweitlinie ein hoher Bedarf an wirksamen und kurativen Therapiemöglichkeiten.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Zielpopulation von Axi-Cel umfasst gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die Aussagen zum Zusatznutzen werden im vorliegenden Dossier innerhalb der Teilpopulation von erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL, die für eine HDT geeignet sind (Population a), gegenüber der zVT patientenindividuelle Induktionstherapie gefolgt von einer HDT mit anschließender ASCT oder alloSCT getroffen. Für die zweite vom G-BA benannte Teilpopulation der r/r DLBCL-Patienten, die nicht für eine HDT geeignet sind (Population b), liegen unterstützend Daten einer Phase II-Studie vor.

Der Nutzenbewertung von Axi-Cel liegen die internationale, multizentrische, offene, Phase III-RCT ZUMA-7, die einen direkten Vergleich des zbAM Axi-Cel mit einer ASCT erlaubt und die offene, einarmige Phase II-Studie ALYCANTE zu Grunde.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird, sofern erhoben, anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet (siehe Abschnitt 4.2.5.2):

- Mortalität: OS
- Morbidität:
  - EFS
  - PFS
  - ORR
  - CR/CMR
  - Symptomatik: EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-items
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus
- Sicherheit: UE

- UE Grade  $\geq 3$  (Gesamtrate sowie getrennt nach SOC und PT und Rate behandlungsassoziiertes UE Grade  $\geq 3$ )
- UE von speziellem Interesse

***Erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und die für eine HDT geeignet sind***

Tabelle 4-93 liefert eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse der Studie ZUMA-7 sowie die daraus folgende Ableitung des Zusatznutzens.

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Studie ZUMA-7, RCT mit dem zu vergleichenden Wirkstoff

Endpunkt	Axi-Cel		SOCT		Vergleich Axi-Cel vs. SOCT	Ausmaß und Aussage-sicherheit
	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>Mortalität</b>						
OS	82/180 (46)	NR [28,6; NE]	95/179 (53)	31,1 [17,1; NE]	HR: 0,726 [0,540; 0,977] 0,0168	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sensitivitätsanalyse nach RPSFT-Methode	82/180 (46)	NR [28,6; NE]	91/179 (51)	15,5 [9,7; NE]	HR: 0,608 [0,449; 0,824] 0,0006	
<b>Morbidität</b>						
EFS	109/180 (61)	10,8 [5,0; 25,5]	143/179 (80)	2,3 [1,7; 3,1]	HR: 0,422 [0,326; 0,545] <0,0001	Hinweis auf einen erheblich Zusatznutzen
PFS	101/180 (56)	14,7 [5,4; 43,5]	106/179 (59)	3,7 [2,9; 5,3]	HR: 0,506 [0,383; 0,669] <0,0001	
ORR	149/180 (83)	-	80/179 (45)	-	RR: 1,85 [1,55; 2,21] <0,0001	
CR	110/180 (61)	-	61/179 (34)	-	RR: 1,79 [1,42; 2,27] <0,0001	
<b>Symptomatik</b>						
EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur andauernden Verbesserung um 15 Punkte	27/165 (16)	NE [NE; NE]	12/131 (9)	NE [NE; NE]	HR: 1,63 [0,83; 3,22] 0,1585	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Fatigue – TUDI	40/165 (24)	NE [NE; NE]	18/131 (14)	NE [NE; NE]	HR: 1,71 [0,98; 2,98] 0,0579	

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

Endpunkt	Axi-Cel		SOCT		Vergleich Axi-Cel vs. SOCT	Ausmaß und Aussage- sicherheit
	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
EORTC QLQ-C30 Schmerzen – TUDI	40/165 (24)	NE [NE; NE]	32/131 (24)	NE [NE; NE]	HR: 0,91 [0,57; 1,45] 0,6911	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – TUDI	14/165 (8)	NE [NE; NE]	4/131 (3)	NE [NE; NE]	HR: 2,69 [0,89; 8,17] 0,0683	
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – TUDI	33/165 (20)	NE [NE; NE]	10/131 (8)	NE [NE; NE]	HR: 2,59 [1,27; 5,29] 0,0060	
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – TUDI	26/165 (16)	NE [NE; NE]	12/131 (9)	NE [NE; NE]	HR: 1,65 [0,83; 3,28] 0,1458	
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – TUDI	45/165 (27)	NE [NE; NE]	26/131 (20)	NE [NE; NE]	HR: 1,30 [0,80; 2,10] 0,2891	
EORTC QLQ-C30 Verstopfung – TUDI	20/165 (12)	NE [NE; NE]	16/131 (12)	NE [NE; NE]	HR: 0,91 [0,48; 1,75] 0,7825	
EORTC QLQ-C30 Diarrhö – TUDI	20/165 (12)	NE [NE; NE]	10/131 (8)	NE [NE; NE]	HR: 1,55 [0,72; 3,32] 0,2526	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – TUDI	18/165 (11)	NE [NE; NE]	7/131 (5)	NE [NE; NE]	HR: 1,89 [0,79; 4,53] 0,1468	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – TUDI	29/165 (18)	NE [NE; NE]	12/131 (9)	NE [NE; NE]	HR: 1,79 [0,91; 3,51] 0,0852	
EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion – TUDI	22/165 (13)	NE [NE; NE]	21/131 (16)	NE [NE; NE]	HR: 0,78 [0,43; 1,41] 0,4044	
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion – TUDI	26/165 (16)	NE [NE; NE]	15/131 (11)	NE [NE; NE]	HR: 1,30 [0,69; 2,45] 0,4166	
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion – TUDI	39/165 (24)	NE [NE; NE]	21/131 (16)	NE [NE; NE]	HR: 1,42 [0,83; 2,41] 0,2034	
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – TUDI	31/165 (19)	NE [NE; NE]	18/131 (14)	NE [NE; NE]	HR: 1,24 [0,70; 2,21] 0,4731	

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

Endpunkt	Axi-Cel		SOCT		Vergleich Axi-Cel vs. SOCT	Ausmaß und Aussage- sicherheit
	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>Sicherheit</b>						
Gesamtrate UE Grade $\geq 3$	155/170 (91)	-	140/168 (83)	-	RR: 1,09 [1,01; 1,19]; 0,0320	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
Behandlungs- assoziierte UE Grade $\geq 3$	112/170 (66)	-	131/168 (78)	-	RR: 0,84 [0,74; 0,97]; 0,0142	
Davon häufige UE Grade $\geq 3$ nach SOC/PT						
PT: Neutropenie	73/170 (43)	-	28/168 (17)	-	RR: 2,58 [1,76; 3,77]; <0,0001	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
PT: Thrombozytopenie	14/170 (8)	-	37/168 (22)	-	RR: 0,37 [0,21; 0,67]; 0,0008	
PT: Febrile Neutropenie	6/170 (4)	-	46/168 (27)	-	RR: 0,13 [0,06; 0,29]; <0,0001	
SOC: Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	15/170 (9)	-	30/168 (18)	-	RR: 0,49 [0,28; 0,88]; 0,0176	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28/170 (16)	-	13/168 (8)	-	RR: 2,13 [1,14; 3,97]; 0,0173	
PT: Fieber	15/170 (9)	-	1/168 (1)	-	RR: 14,82 [1,98; 110,96]; 0,0087	
PT: Thrombozytenzahl vermindert (aus der SOC Untersuchungen)	12/170 (7)	-	60/168 (36)	-	RR: 0,20 [0,11; 0,35]; <0,0001	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	39/170 (23)	-	15/168 (9)	-	RR: 2,75 [1,47; 4,48]; 0,0009	
PT: Enzephalopathie	20/170 (12)	-	0/168 (0)	-	OR: NE [7,02; NE]; <0,0001	
PT: Aphasie	12/170 (7)	-	0/168 (0)	-	OR: NE [3,70; NE]; 0,0004	

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

Endpunkt	Axi-Cel		SOCT		Vergleich Axi-Cel vs. SOCT	Ausmaß und Aussage- sicherheit	
	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert		
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	16/170 (9)	-	2/168 (1)	-	RR: 7,91 [1,85; 33,85]; 0,0053	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen	
PT: Verwirrtheits- zustand	9/170 (5)	-	0/168 (0)	-	OR: NE [2,59; NE]; 0,0035		
SOC: Gefäßkrankungen	27/170 (16)	-	11/168 (7)	-	RR: 2,43 [1,24; 4,73]; 0,0093		
PT: Hypotonie	19/170 (11)	-	5/168 (3)	-	RR: 3,76 [1,44; 9,83]; 0,0070		
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>							
Neurologische Ereignisse	103/170 (61)	-	33/168 (20)	-	RR: 3,08 [2,22; 4,29]; <0,0001		
Davon behoben - Anzahl Patienten und mediane Dauer in Tagen (Q1; Q3)	97/103 (94)	Median (Tage) (Q1; Q3): 9,0 (4,0; 28,0)	32/33 (97)	Median (Tage) (Q1; Q3): 23,0 (4,5; 51,0)			
Neurologische Ereignisse Grad ≥3	36/170 (21)	-	1/168 (1)	-	RR: 35,58 [4,93; 256,52]; 0,0004		
Schwerwiegende Neurologische Ereignisse	34/170 (20)	-	1/168 (1)	-	RR: 33,60 [4,65; 242,65]; 0,0005		
Hypogamma- globulinämie	19/170 (11)	-	1/168 (1)	-	RR: 18,78 [2,54; 138,68]; 0,0040		
Schwerwiegende Zytopenien	12/170 (7)	-	31/168 (18)	-	RR: 0,38 [0,20; 0,72]; 0,0029		
Infektionen	76/170 (45)	-	53/168 (32)	-	RR: 1,42 [1,07; 1,87]; 0,0142		
Datenschnitt: 25. Januar 2023 (Endpunkte OS, EFS, PFS, ORR, CR, UE)							
Datenschnitt: 18. März 2021 (Endpunkte Symptomatik anhand der EQ-5D VAS, Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ C30)							
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate);							

Endpunkt	Axi-Cel		SOCT		Vergleich Axi-Cel vs. SOCT	Ausmaß und Aussage- sicherheit
	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PT: Preferred Term; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RPSFT: Rank-Preserving-Structural-Failure-Time; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SOCT: Standard of Care Therapy; SUE: Schwerwiegendes UE; TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)						

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Das mediane OS lag in der Studie ZUMA-7 zum Datenschnitt am 25 Januar 2023 im SOCT-Arm bei 31,1 Monaten, im Axi-Cel-Arm wurde es nicht erreicht. Bis zu diesem Zeitpunkt waren 46% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 53% der Patienten im Vergleichsarm verstorben. Es lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel erkennen (HR [95%-KI]: 0,726 [0,540; 0,977]; p=0,0168). Ohne Berücksichtigung eines Behandlungswechsels in den Axi-Cel Behandlungsarm für die Patienten des SOCT-Arm der Studie ZUMA-7, welche auf die Behandlung nicht ansprachen oder rezidierten, wird der wahre Effekt tendenziell unterschätzt. Daher wird die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse nach RPSFT-Methode herangezogen. Um den Behandlungseffekt schätzen zu können, wird bei dieser die Behandlungsdauer mit Axi-Cel bei allen Patienten der Studie ZUMA-7 mitberücksichtigt, unabhängig davon, ob eine Infusion zu Beginn der Studie oder erst nach Behandlungswechsel stattfand. Die RPSFT-Analyse bestätigt das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu SOCT und zeigt einen noch deutlicheren Effekt (HR [95%-KI]: 0,608 [0,449; 0,824]; p=0,0006). Somit wird angenommen, dass der wahre Behandlungsunterschied von größerem Ausmaß ist, als er in der primären Analyse geschätzt wurde.

Die Subgruppenauswertungen zeigen keinen Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

Für die Endpunktkategorie **Mortalität** wird somit anhand der statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens für erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie.

## **Morbidität**

### *Ereignisfreies Überleben*

Ein EFS-Ereignis erfuhren 61% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 80% der Patienten im SOCT-Arm der Studie ZUMA-7. Patienten im Axi-Cel-Arm der Studie hatten mit im Median 10,8 Monaten ein deutlich verlängertes und statistisch signifikantes EFS im Vergleich zu Patienten im SOCT-Arm mit 2,3 Monaten (HR [95%-KI]: 0,422 [0,326; 0,545];  $p < 0,0001$ ). Unter der Behandlung mit Axi-Cel war damit das Risiko eines EFS-Ereignisses um 57,8% geringer als im Vergleichsarm.

### *Progressionsfreies Überleben*

56% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 59% der Patienten im SOCT-Arm der Studie ZUMA-7 hatten eine Progression oder verstarben. Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel wurde deutlich (HR [95%-KI]: 0,506 [0,383; 0,669];  $p < 0,0001$ ): Das mediane PFS im Axi-Cel-Arm betrug mit 14,7 Monaten fast das Vierfache des medianen PFS im SOCT-Arm (3,7 Monate). Das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben war unter der Behandlung mit Axi-Cel gegenüber der SOCT um 49,4% reduziert.

### *Objektives Ansprechen*

Ein ORR hatten 83% der Patienten im Axi-Cel-Arm der Studie ZUMA-7 und 45% der Patienten im Vergleichsarm. Es lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel erkennen (RR [95%-KI]: 1,85 [1,55; 2,21]  $< 0,0001$ ).

### *Vollständiges Ansprechen*

Ein CR auf die Behandlung hatten 61% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 34% der Patienten im SOCT-Arm im Studienverlauf der ZUMA-7. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (RR [95%-KI]: 1,79 [1,42; 2,27]  $< 0,0001$ ) im Vergleich zu SOCT.

### *Symptomatik anhand EQ-5D-5L VAS*

Eine anhaltende Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um 15 Punkte zeigte sich im Studienverlauf der ZUMA-7 für 16% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 9% der Patienten im SOCT-Arm. Die mediane Zeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht, jedoch zeigt sich ein numerischer Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 1,63 [0,83; 3,22];  $p = 0,1585$ ), welcher durch die statistisch signifikanten Unterschiede der MMRM-Analysen zu Tag 100 bzw. 150 bestätigt wird (vgl. Anhang 4-G).

### *Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)*

Der Anteil an Patienten mit anhaltender Verbesserung war in den meisten Skalen zur Erhebung der Symptomatik nach der Therapie mit Axi-Cel höher als im Vergleichsarm der ZUMA-7. Hinsichtlich des Symptoms Dyspnoe wurde ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95%-KI]: 2,59 [1,27; 5,29],  $p = 0,0060$ ) für Axi-Cel deutlich. Die mediane Zeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Der Behandlungsvorteil für Axi-Cel wird durch die statistisch

signifikanten Unterschiede der MMRM-Analysen zu Tag 100 bzw. 150 bestätigt (vgl. Anhang 4-G).

Die Subgruppenauswertungen zeigen keinen Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikationen.

#### Fazit zur Endpunktkategorie Morbidität

Ein frühes Rezidiv nach einer Zweitlinientherapie bedeutet für Patienten mit r/r DLBCL meist eine besonders schlechte Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf. Die betroffenen Patienten kommen in den meisten Fällen für eine weitere kurative Therapieoption nicht mehr infrage [9]. Ein Herausögern des EFS und des PFS ist folglich von großer Relevanz für die betroffenen Patienten. Die Daten der Studie ZUMA-7 zeigen sowohl eine statistisch signifikante Verlängerung des EFS um mehr als das Vierfache gegenüber der Vergleichstherapie (10,8 vs. 2,3 Monate), als auch eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS um fast das Vierfache (14,7 vs. 3,7 Monate). Auch im Hinblick auf ein objektives und ein vollständiges Ansprechen auf die jeweilige Therapie wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten im Axi-Cel-Arm deutlich, der einen wichtigen prognostischen Marker darstellt [9]. Fast alle Patienten (94%), die für den Axi-Cel-Arm randomisiert wurden, erhielten auch letztendlich die Infusion mit Axi-Cel. Im SOCT-Arm erhielten im Anschluss an die Induktions-Chemotherapie nur 36% der Patienten eine Hochdosis-Chemotherapie mit folgender ASCT aufgrund fehlenden Ansprechens, Abbruch der Induktions-Chemotherapie oder Krankheitsprogression [32]. Dieses Ergebnis deckt sich mit bisherigen Daten, insbesondere für Patienten mit primär refraktärer Erkrankung und frühem Rezidiv und für Patienten, die zuvor Rituximab erhalten haben. Bislang lässt sich das Ansprechen auf eine Induktions-Chemotherapie im Vorfeld kaum abschätzen. In der Studie ZUMA-7 erhielten letztlich auch 57% aller behandelten Patienten aus dem SOCT-Arm nachfolgend eine CAR-T-Zell-Therapie. Ein Wechsel zwischen den Therapiearmen war im Protokoll nicht vorgesehen und zeigt, dass es in der Zweitlinie zur Behandlung von Patienten mit r/r DLBCL einen sehr hohen Bedarf für alternative kurative Therapiemöglichkeiten gibt [32]. Insgesamt erhielten mit 71% im SOCT-Arm deutlich mehr Patienten eine Folgetherapie als im Axi-Cel-Arm (41%). Eine Übersicht über die verschiedenen Folgetherapien findet sich in Anhang 4-G. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Studie ZUMA-7, dass der Einsatz von Axi-Cel zu einer Verlängerung des EFS und einer Verbesserung des Ansprechens führt, ohne die Risiken einer vorhergehenden Induktions-Chemotherapie [36].

Positive Effekte der Therapie mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT wurden auch hinsichtlich der Symptomatik erkennbar. Im Studienverlauf zeigten sich eine anhaltende Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um 15 Punkte für 16% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 12% der Patienten im SOCT-Arm und ein numerischer Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel. Auch die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 ergaben bei der Auswertung einen höheren Anteil an Patienten mit anhaltender Verbesserung gegenüber der Vergleichstherapie. Bezüglich der Skala Dyspnoe wurde sogar ein statistisch signifikanter Vorteil für Axi-Cel deutlich. Wenngleich die Plots der kumulativen Inzidenzfunktionen der Symptomskalen zu Beginn der Therapie für Axi-Cel schlechter ausfallen als für die SOCT, so zeigt sich doch konsistent für fast alle Symptome etwa einen Monat nach Randomisierung ein

drastischer Anstieg des Anteils an Patienten mit anhaltender Verbesserung im Axi-Cel-Arm. Die Symptome sind nach der Behandlung mit Axi-Cel initial zwar stärker als bei der SOCT, jedoch erholen sich die Patienten schneller als die Patienten des Vergleichsarms. Die Behandlung mit Axi-Cel ist insgesamt kürzer, da in der Regel nach einer Lymphodepletion über fünf Tage innerhalb von sieben Tagen eine einmalige Infusion erfolgt. Die Patienten im Vergleichsarm erhalten hingegen zwei bis drei Zyklen einer Induktions-Chemotherapie im Abstand von jeweils zwei bis drei Wochen, daraufhin eine Hochdosis-Chemotherapie und anschließend eine ASCT [32]. Der Therapiezeitraum mit verschiedenen Interventionen und den jeweiligen charakteristischen Symptomen ist für diese Patienten also deutlich länger und somit auch die physische und psychische Belastung. Den kurzzeitig starken Symptomen der Therapie mit Axi-Cel stehen die eindeutigen Vorteile in Bezug auf EFS und PFS sowie im Ansprechen auf die Therapie gegenüber.

In der Gesamtschau ergibt sich in der Endpunktkategorie **Morbidität** für erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind, aufgrund einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine langfristige Freiheit von schweren bzw. schwerwiegenden Symptomen bzw. Folgekomplikationen und Nebenwirkungen ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitszustand)***

Mit Ausnahme der Skala kognitive Funktion war der Anteil an Patienten mit anhaltender Verbesserung im Axi-Cel-Arm höher als im SOCT-Arm. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde für keine der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erreicht, jedoch wird die Tenenz eines Behandlungsunterschiedes zugunsten von Axi-Cel durch die statistisch signifikanten Unterschiede der MMRM-Analysen zu Tag 100 bzw. 150 bestätigt (vgl. Anhang 4-G).

Für die Endpunktkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich somit **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** für erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind.

#### ***Sicherheit***

Hinsichtlich der Sicherheit konnten in der Studie ZUMA-7 sowohl negative als auch positive Effekte durch die Behandlung mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT beobachtet werden. Bei allen Patienten trat im Studienverlauf unabhängig vom Studienarm mindestens ein UE auf. UE der Grade  $\geq 3$  hatten 91% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 83% im SOCT-Arm. Der Behandlungsunterschied war dabei statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,09 [1,01; 1,19]; 0,0320). 66% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 78% im SOCT-Arm hatten behandlungsassoziierte UE der Grade  $\geq 3$ . Dabei war der

Behandlungsunterschied statistisch signifikant zugunsten von Axi-Cel (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,84 [0,74; 0,97]; 0,0142).

Innerhalb der UE von speziellem Interesse zeigen sich signifikante Effekte zuungunsten von Axi-Cel in Bezug auf neurologische Ereignisse (Neurologische Ereignisse: RR: 3,05 [2,20; 4,25]; <0,0001; neurologische Ereignisse Grade  $\geq 3$ : RR: 35,58 [4,93; 256,52]; 0,0004 und schwerwiegende neurologische Ereignisse RR: 33,60 [4,65; 242,65]; 0,0005) und Infektionen (RR: 1,42 [1,07; 1,87]; 0,0142). Dem gegenüber steht ein statistisch signifikanter Vorteil bei schwerwiegenden Zytopenien, die 18% der Patienten im SOCT-Arm erfuhren im Vergleich zu 7% im Axi-Cel-Arm (RR: 0,38 [0,20; 0,72]; 0,0029). CRS wurden im SOCT-Arm nicht erhoben. Unter Axi-Cel traten CRS bei 157 Patienten (92%) auf. Die häufigsten PT in Bezug auf schwerwiegende neurologische Ereignisse waren Enzephalopathie, Aphasie und Verwirrtheitszustand. Die häufigsten PT in Bezug auf schwerwiegende CRS waren Fieber, Hypotonie und Hypoxie. Aufgeschlüsselt nach SOC/PT zeigen sich bei den häufigen UE der Grade  $\geq 3$  statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Axi-Cel hinsichtlich der PT Neutropenie, Fieber, Enzephalopathie, Aphasie, Verwirrtheitszustand und Hypotonie und der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Gefäßerkrankungen. Statistisch signifikante Vorteile durch die Therapie mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT erfahren die Patienten hinsichtlich der PT Thrombozytopenie, febrile Neutropenie und Thrombozytenzahl vermindert und der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

#### Fazit zur Endpunktkategorie Sicherheit

Das in der Studie ZUMA-7 beobachtete Sicherheitsprofil der Behandlung mit Axi-Cel entspricht den mit einer Anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapie einhergehenden bekannten Nebenwirkungen. Zu den charakteristischen UE gehören insbesondere das CRS sowie neurologische Ereignisse. Ein CRS trat bei 92% der Patienten des Axi-Cel-Studienarms auf, davon bei 6% mit einem Grad  $\geq 3$ . Die Symptome, die von Fieber, Kopfschmerzen und Schwindel über Muskel- und Gelenkschmerzen bis hin zu einer unkontrollierten systemischen Entzündungsreaktion reichen können [55], traten im Median innerhalb von drei Tagen auf, waren im Studienverlauf der ZUMA-7 gut behandelbar und klangen im Median nach sieben Tagen ab. Neurologische Ereignisse traten bei 61% der Patienten im Axi-Cel-Arm auf, 21% der Patienten hatten neurologische Ereignisse der Grade  $\geq 3$  und 20% schwerwiegende neurologische Ereignisse. Diese Ereignisse traten im Median nach sieben Tagen auf, waren in der Regel gut therapierbar und konnten in den meisten Fällen im Median innerhalb von 8,5 Tagen behoben werden. Ereignisse, die vermutlich entweder mit einem CRS oder mit neurologischen Ereignissen in Zusammenhang stehen, sind in der Studie ZUMA-7 auch bei den häufigen UE Grad  $\geq 3$  und bei den SUE unter der Therapie mit Axi-Cel zu beobachten. Zu berücksichtigen ist, dass seit der 2018 erfolgten Erstzulassung von Axi-Cel in den behandelnden Kliniken zunehmend Erfahrungen gesammelt und dadurch wesentliche Fortschritte beim Management der charakteristischen UE erzielt worden sind. Umfangreiche Maßnahmen zur Qualitätssicherung wurden mittlerweile etabliert, die gewährleisten, dass Axi-Cel nur in Kliniken angewendet wird, die für ein entsprechendes Nebenwirkungsmanagement ausgerüstet sind [56]. Auch in der Fachinformation wird ausdrücklich auf das mögliche

Auftreten eines CRS und neurologischer Ereignisse, die notwendige Überwachung der Patienten und das Management eines CRS mit Tocilizumab hingewiesen [1]. Zudem zeigt sich in der Studie ZUMA-7, dass die erwartbaren und bekannten UE der Axi-Cel-Therapie die Lebensqualität der Patienten nicht nachhaltig beeinflussen.

Außerdem stehen den negativen Effekten statistisch signifikante Vorteile der Behandlung mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT gegenüber hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, dem PT febrile Neutropenie, sowie bei schwerwiegenden Zytopenien. Ein statistisch signifikanter Vorteil bei Thrombozytopenien äußert sich durch die PT Thrombozytopenie und Thrombozytenzahl vermindert.

Es zeigen sich insgesamt sowohl negative als auch positive Effekte durch die Therapie mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT. Für die Endpunktkategorie **Sicherheit** ergibt sich somit **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** für erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind.

***Erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist, und die für eine HDT nicht geeignet sind***

#### *Gesamtüberleben*

Ergebnisse aus der Studie ALYCANTE bestätigen die Ergebnisse aus der Studie ZUMA-7. Das mediane OS wurde in der Studie ALYCANTE zum Datenschnitt am 19. Januar 2023 nicht erreicht. Zu diesem Zeitpunkt waren 19,4% der Patienten verstorben.

#### *Ereignisfreies Überleben*

Ein EFS-Ereignis erfuhren in der Studie ALYCANTE bis zum Datenschnitt 50,7% der Patienten. Im Median betrug das EFS 12,3 Monate. Diese Ergebnisse sind konsistent mit der Studie ZUMA-7.

#### *Progressionsfreies Überleben*

Bis zum Datenschnitt hatten 45,2% der Patienten eine Progression oder verstarben. Das mediane PFS betrug 11,8 Monate. Damit bestätigen die Ergebnisse der Studie ALYCANTE die der Studie ZUMA-7.

#### *Objektives Ansprechen*

Die Ergebnisse zum objektiven Ansprechen aus der Studie ALYCANTE bestätigen die Ergebnisse aus der Studie ZUMA-7. Drei Monate nach einer Infusion mit Axi-Cel zeigten 90,3% (95%-KI [80,1; 96,4]) der Patienten ein ORR.

#### *Vollständiges metabolisches Ansprechen*

Die Daten der Studie ALYCANTE bestätigen die Ergebnisse der Studie ZUMA-7 zum CR. In der Studie ALYCANTE zeigten 79% (95%-KI [66,80; 88,30]) der Patienten, die Axi-Cel erhalten haben, ein CR. Neben dem CR wurde auch das CMR anhand FDG PET/CT analysiert.

Dabei konnte bei 71% (95%-KI [58,05; 81,80]; gemäß Prüfarzt) bzw. 66,1% (95%-KI [52,99; 77,67]; gemäß Zentralbeurteilung) der Patienten ein CMR festgestellt werden.

### *Sicherheit*

Die Ergebnisse aus der Studie ALYCANTE zu Gesamtraten UE sowie UE der Grade  $\geq 3$  sind konsistent zu denen aus der Studie ZUMA-7. Bei 100% bzw. 95,2% der Patienten, welche in der Studie ALYCANTE Axi-Cel erhielten, traten UE jeglichen Grades bzw. UE der Grade  $\geq 3$  auf.

### Fazit zu den Ergebnissen der Studie ALYCANTE

Die Ergebnisse der Studie ALYCANTE decken sich mit den Daten der ZUMA-7 Studie und zeigen ein insgesamt sehr gutes Ansprechen der Patienten auf die Behandlung mit Axi-Cel (ORR: 90,3%; CR: 79%; CMR: 71%; durch den Prüfarzt erhoben). Die bisherigen Ergebnisse der ersten 62 Patienten, die im Rahmen der ALYCANTE-Studie eine Infusion mit Axi-Cel erhalten haben, geben einen Hinweis darauf, dass eine deutliche Verbesserung der Versorgungsrealität von Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT nicht geeignet sind, herbeigeführt werden kann. Bisher litten diese Patienten unter einer besonders schlechten Prognose, da sie zur bislang einzigen kurativen Therapieoption in der Zweitlinie, der SCT, keinen Zugang hatten und lediglich experimentelle oder palliative Therapieansätze zur Verfügung standen. Seit der Zulassung von Axi-Cel kann nun auch diesen Patienten eine kurative Therapie in der Zweitlinie geboten werden.

### **Gesamtfazit zum Zusatznutzen**

Für Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren, sind die kurativen Therapieoptionen begrenzt. In den letzten fast 30 Jahren bestand die Standardtherapie für die Patienten aus einer Induktionstherapie gefolgt von einer HDT mit anschließender ASCT [57, 58]. Diese Therapie kann jedoch nur Patienten angeboten werden, die für eine HDT geeignet sind, was laut allgemeinen Schätzungen nur auf 50% der Patienten zutrifft [52, 59, 60]. Mit Axi-Cel steht eine innovative Therapie zur Verfügung, die für Patienten mit r/r DLBCL, die für eine HDT geeignet sind, erstmals im Vergleich zu der bisherigen Standardtherapie zu einem verlängerten OS, EFS und PFS und hohen Ansprechraten führt, ohne dass die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt wird. Die Auswertungen der Studie ZUMA-7 zeigen klinisch relevante Vorteile von Axi-Cel bezüglich der Ansprechraten, des EFS und PFS, deren Ausmaß als erheblich eingestuft werden kann. Für Symptomatik und OS zeigt sich ein Anhaltspunkt bzw. Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie. Die Ergebnisse zu OS, EFS, PFS sowie Ansprechen der Studie ALYCANTE unterstützen die Daten der Studie ZUMA-7 und zeigen analoge Ergebnisse für Patienten mit r/r DLBCL, die nicht für eine HDT geeignet sind, aber aufgrund ihres Alters und milder Komorbiditäten durchaus für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen [61]. Die Versorgungsrealität dieser Patienten hat sich durch die Zulassung von Axi-Cel in der Zweitlinie des DLBCL deutlich verbessert. Auf Grundlage der Studie ALYCANTE ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht

quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten, die in der Zweitlinie für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und nicht für eine HDT geeignet sind.

Der Wirkmechanismus von Axi-Cel ist unabhängig von der Sensitivität des Patienten auf eine Chemotherapie. Diese Sensitivität ist vor Therapiebeginn kaum abschätzbar [36]. Die Behandlung mit Axi-Cel stellt eine potenziell kurative Therapieoption dar, die diese Unsicherheit umgeht und von der somit auch Patienten profitieren, die aufgrund fehlenden Ansprechens auf die Induktions-Chemotherapie letztendlich keine SCT erhalten könnten.

Den klaren Vorteilen einer Therapie mit Axi-Cel für Patienten mit r/r DLBCL hinsichtlich Mortalität und Morbidität stehen negative Effekte bezüglich der Verträglichkeit gegenüber. In der Studie ZUMA-7 sowie in der Studie ALYCANTE zeigten sich bereits bekannte und für eine CAR-T-Zelltherapie charakteristische, früh auftretende und in der Regel reversible Nebenwirkungen. In anderen Anwendungsgebieten, in denen CAR-T-Zelltherapien bereits seit mehreren Jahren zugelassen sind, konnte bereits umfangreiche Erfahrung im Management dieser Nebenwirkungen gesammelt werden und die Behandlung mit CAR-T-Zellen stellt mittlerweile eine gut etablierte Therapieoption dar [9].

Zudem zeigte sich im Studienverlauf der ZUMA-7 anhand der erhobenen Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten deutlich, dass die Belastung durch die Behandlung mit Axi-Cel zwar zu Beginn sehr hoch ist, sich die Patienten aber im Vergleich zur SOCT schneller erholen und rasch sogar eine stärkere Verbesserung verzeichnen als die Patienten im Vergleichsarm.

Durch die Anforderungen der qualitätsgesicherten Anwendung kann gewährleistet werden, dass Axi-Cel nur in Kliniken angewendet wird, die für ein entsprechendes Nebenwirkungsmanagement ausgerüstet sind. Die beobachteten Nebenwirkungen sollten dabei immer im Kontext des Therapieeffekts, der eine potenzielle Heilung der Patienten umfasst, betrachtet werden.

In der Gesamtschau stellen die von einer CAR-T-Zelltherapie zu erwartenden Nebenwirkungen den Zusatznutzen von Axi-Cel hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte nicht infrage. Somit kann für Axi-Cel für Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren, für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und für eine HDT geeignet sind, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren, für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und für eine HDT nicht geeignet sind, ist der potenzielle Nutzen einer Axi-Cel Behandlung in der Zweitlinie sogar noch größer. Sie besitzen eine besonders schlechte Prognose, weil ihnen der Zugang zur SCT, der bisher einzigen kurativen Therapieoption in der Zweitlinie, bislang verwehrt blieb. Für diese Patientengruppe liegen Ergebnisse der einarmigen Studie ALYCANTE vor, auf deren Basis ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet wird.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie und geeignet für eine HDT	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie und <u>nicht</u> geeignet für eine HDT	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Hinweis: Die Zielpopulation von Axi-Cel umfasst ausschließlich Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma), HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); r/r: Rezidiert/refraktär	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Der Zusatznutzen von Axi-Cel gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V und § 12 VerfO des G-BA durch die Zulassung und Einstufung als „Orphan Drug“ als belegt. Jedoch hat Axi-Cel eine Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro innerhalb von 12 Kalendermonaten überschritten, sodass der pU gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V verpflichtet ist, Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA festgelegten zVT, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zVT nachzuweisen. Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind die Zulassungsstudien maßgeblich. Neben der randomisierten Zulassungsstudie ZUMA-7 werden im vorliegenden Verfahren zusätzlich erste Ergebnisse der einarmigen, multizentrischen Studie ALYCANTE bei Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und nicht für eine HDT geeignet sind, präsentiert und für die Bewertung herangezogen. Weitere relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden für diese Population nicht identifiziert.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

(Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta<sup>®</sup> Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Oktober 2022.

---

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-340. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend des E-Mail-Verkehrs vom 20. April 2023, Beratungsanforderung 2023-B-090-z (2022-B-340). 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Stellungnahme der hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 08.06.2023 zum Gesetzentwurf der Bundesregierung "Entwurf eines Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz –ALBVVG)". 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5503/2023-06-08-PA-AfG\\_G-BA\\_Stellungnahme\\_RegEALBVVG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5503/2023-06-08-PA-AfG_G-BA_Stellungnahme_RegEALBVVG.pdf). [Zugriff am: 21.06.2023]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-240. 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Dezember 2022, in Kraft getreten am 07. April 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO\\_2022-10-20\\_iK\\_2023-02-04.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO_2022-10-20_iK_2023-02-04.pdf). [Zugriff am: 28.03.2023]
7. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
8. Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, Nasta SD, Stadtmauer E, Mick R, et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *American Journal of Hematology*. 2013;88(10):890-4.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 21.06.2023]
10. Bamberger M, Peters J, Anton V, Werner S, Ruppert T. Rezidive als patientenrelevanter Endpunkt in der Onkologie - Sinnvoller Teil des Spektrums von Endpunkten zum klinischen Nutznachweis. *Pharm Ind*. 2020;82(8):975-8.
11. Assouline S, Wiesinger A, Spooner C, Jovanović J, Schlueter M. Validity of event-free survival as a surrogate endpoint in haematological malignancy: Review of the literature and health technology assessments. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2022:103711.
12. National Cancer Institute (NCI). When Cancer Returns. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/when-cancer-returns.pdf>. [Zugriff am: 21.06.2023]
13. National Cancer Institute (NCI). Emotions and Cancer. 2023. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings>. [Zugriff am: 21.06.2023]
14. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Kardiotoxizität onkologischer Therapien. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(10):161-8.

15. Yang J, Bogni A, Cheng C, Bleibel WK, Cai X, Fan Y, et al. Etoposide sensitivity does not predict MLL rearrangements or risk of therapy-related acute myeloid leukemia. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(6):691-7.
16. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer.* 2004;91(3):504-11.
17. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf). [Zugriff am: 21.06.2023]
18. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 21.06.2023]
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Wirkstoff Ribociclib. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-311/2018-01-22\\_Wortprotokoll\\_Ribociclib\\_D-307.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-311/2018-01-22_Wortprotokoll_Ribociclib_D-307.pdf). [Zugriff am: 21.06.2023]
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 742: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (Abschlussbericht N17-02). 2019. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/n17-02\\_allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-nhl-und-t-nhl\\_abschlussbericht\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/n17-02_allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-nhl-und-t-nhl_abschlussbericht_v1-0.pdf). [Zugriff am: 21.06.2023]
21. Persson L, Larsson G, Ohlsson O, Hallberg IR. Acute leukaemia or highly malignant lymphoma patients' quality of life over two years: a pilot study. *European Journal of Cancer Care.* 2001;10(1):36-47.
22. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-86.
23. National Cancer Institute (NCI). When Cancer Returns. 2014.
24. Wozniak K, Izycki D. Cancer: a family at risk. *Prz Menopauzalny.* 2014;13(4):253-61.
25. Szende A, Janssen B, Cabases J, editors. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. 2014. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500356/>. [Zugriff am: 21.06.2023]
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Brentuximab Vedotin (nAWG). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3788/2020-06-15\\_Nutzenbewertung\\_G-BA\\_Brentuximab-Vedotin\\_D-564.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3788/2020-06-15_Nutzenbewertung_G-BA_Brentuximab-Vedotin_D-564.pdf). [Zugriff am: 21.06.2023]
27. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
28. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3 rd Edition). 2001. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. [Zugriff am: 21.06.2023]

29. Freund M, König V, Faber G, Seifart U. Finanzielle und soziale Folgen der Krebserkrankung für junge Menschen. 2019. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO(Band 16). Verfügbar unter: [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/junge-erwachsene/dgho\\_bro\\_gpsr\\_16\\_web\\_a.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/junge-erwachsene/dgho_bro_gpsr_16_web_a.pdf). [Zugriff am: 21.06.2023]
30. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188-95.
31. Institut für Qualität und Sicherheit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 678 - Treatment Switching in onkologischen Studien. 2018. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/ga14-04\\_treatment-switching-in-onkologischen-studien\\_arbeitspapier\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/ga14-04_treatment-switching-in-onkologischen-studien_arbeitspapier_v1-0.pdf). [Zugriff am: 02.06.2023]
32. Kite Pharma Inc. Clinical Study Report KTE-C19-107: A Phase 3 Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (ZUMA-7). 2021.
33. Kite Pharma Inc. Addendum to the primary analysis clinical study report. 2022.
34. Maple Health Group for Kite Pharma. Adjusting overall survival for treatment switching in the ZUMA-7 study – technical review of methods and findings. 2023.
35. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, Larouche J-F, Wannesson L, Cwynarski K, et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood*. 2022.
36. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2021.
37. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales MA, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2023.
38. ClinicalTrials.gov. NCT03391466 - Titel: Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. 2023. Verfügbar unter: <https://classic.ClinicalTrials.gov/show/NCT03391466>. [Zugriff am: 03.04.2023]
39. EU-CTR. 2017-002261-22 - Titel: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7). 2017. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002261-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002261-22). [Zugriff am: 03.04.2023]
40. ICTRP. EUCTR2017-002261-22-ES - Titel: A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment. 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-ES>. [Zugriff am: 03.04.2023]
41. ICTRP. EUCTR2017-002261-22-NL - Titel: A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment. 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-NL>. [Zugriff am: 03.04.2023]

42. ICTRP. EUCTR2017-002261-22-DE - Titel: A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-DE>. [Zugriff am: 03.04.2023]
43. ICTRP. EUCTR2017-002261-22-GB - Titel: A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-GB>. [Zugriff am: 03.04.2023]
44. ICTRP. NCT03391466 - Titel: Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. 2023. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391466>. [Zugriff am: 03.04.2023]
45. ClinicalTrials.gov. NCT04531046 - Titel: Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B Lymphoma Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. 2023. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04531046>. [Zugriff am: 03.04.2023]
46. EU-CTR. 2020-001868-28 - Titel: Phase 2, Open Label Study Evaluating Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Aggressive B-NHL Who Are Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. 2020. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=ALYCANTE>. [Zugriff am: 03.04.2023]
47. ICTRP. NCT04531046 - Titel: Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B Lymphoma Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. 2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04531046>. [Zugriff am: 03.04.2023]
48. LYSARC - THE LYMPHOMA ACADEMIC RESEARCH ORGANISATION. ALYCANTE (Axi-Cel in lymphoma car eligible but non-transplant eligible): Phase 2, open-label study evaluating Axi-Cel as a 2nd line therapy in patients with relapsed/refractory aggressive B-NHL who are ineligible to autologous stem cell transplantation - Report on secondary criteria analysis (on the 62 infused). 2022.
49. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology. 2018;50(1):74-87.
50. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v116-25.
51. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2010;116(12):2040-5.
52. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine. 2021;384(9):842-58.

53. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4184.
54. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):51-7.
55. Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlosser HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):56.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5121/2021-11-04\\_AM-RL\\_ATMP-Qualitaetssicherungs-Richtlinie\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5121/2021-11-04_AM-RL_ATMP-Qualitaetssicherungs-Richtlinie_BAnz.pdf). [Zugriff am: 21.06.2023]
57. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(23):1540-5.
58. Lekakis LJ, Moskowitz CH. The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Era of CAR-T Cell Therapy. *Hemasphere*. 2019;3(6):e295.
59. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2011;2011(1):498-505.
60. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *British journal of haematology*. 2018;182(5):633-43.
61. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood*. 2022;139(18):2737-46.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.04.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 31. März 2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp axicabtagene ciloleucel/ or (kte c19 or ktec19 or kte-c19 or yescarta or axicabtagen*).mp.	2.153
2	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2.248.322
3	1 and 2	<b>113</b>

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.04.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 31. März 2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(kte c19 or ktec19 or kte-c19 or yescarta or axicabtagen*).mp.	445
2	Randomi#ed controlled trial.pt. or (randomi#ed or placebo).mp.	1.118.524
3	1 and 2	<b>14</b>

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.04.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Februar 2023	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(kte c19 or ktec19 or kte-c19 or yescarta or axicabtagen*).mp.	<b>62</b>

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.04.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 31. März 2023	
<b>Suchfilter</b>	Keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp axicabtagene ciloleucel/ or (kte c19 or ktecl9 or yescarta or axicabtagene ciloleucel).mp.	<b>2.153</b>

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE and Epub® Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.04.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 31. März 2023	
<b>Suchfilter</b>	Keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(kte c19 or ktecl9 or yescarta or axicabtagene ciloleucel).mp.	<b>445</b>

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2022, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to February 23, 2022, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.04.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Februar 2023, 2005 bis 28. März 2023	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(kte c19 or ktecl9 or yescarta or axicabtagene ciloleucel).mp.	<b>63</b>

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	<i>ClinicalTrials.gov</i> (CT.gov)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.04.2023
<b>Suchstrategie</b>	yescarta OR axicabtagene ciloleucel OR kte-c19 OR kte c19 OR ktec19 [Intervention]
<b>Treffer</b>	<b>32</b>

<b>Studienregister</b>	<i>EU Clinical Trials Register</i> (EUCTR)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.04.2023
<b>Suchstrategie</b>	yescarta OR "axicabtagene ciloleucel" OR kte-c19 OR "kte c19" OR ktec19
<b>Treffer</b>	<b>12</b>

<b>Studienregister</b>	<i>ICTRP Search Portal</i> (WHO)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.04.2023

<b>Suchstrategie</b>	yescarta OR axicabtagene ciloleucel OR kte-c19 OR kte c19 OR kte19
<b>Treffer</b>	<b>40</b>

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde dieselbe Suchstrategie wie in Anhang 4-B1 genutzt. Die Treffer wurden jedoch nicht auf RCT eingegrenzt, sondern nach den Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen (Tabelle 4-4) selektiert.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Westin JR, Locke FL, Dickinson M, Ghobadi A, Elsayy M, van Meerten T, Miklos DB, Ulrickson ML, Perales MA, Farooq U, Wannesson L, Leslie L, Kersten MJ, Jacobson CA, Pagel JM, Wulf G, Johnston P, Rapoport AP, Du L, Vardhanabhuti S, Filosto S, Shah J, Snider JT, Cheng P, To C, Oluwole OO, Sureda A, (et al.), 2023, Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma, Clinical Cancer Research. OF1-OF12, 2023 Mar 31,	A1 andere Population

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Badar T, Johnson B.D, Hamadani M, (et al.), 2021, Delayed neurotoxicity after axicabtagene ciloleucel therapy in relapsed refractory diffuse large B-cell lymphoma, Bone Marrow Transplantation, 56(3) (pp 683-685)	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
2.	Baird J.H, Epstein D.J, Tamaresis J.S, Ehlinger Z, Spiegel J.Y, Craig J, Claire G.K, Frank M.J, Muffly L, Shiraz P, Meyer E, Arai S, Brown J, Johnston L, Lowsky R, Negrin R.S, Rezvani A.R, Weng W.-K, Latchford T, Sahaf B, Mackall C.L, Miklos D.B, Sidana S, (et al.), 2021, Immune reconstitution and infectious complications following axicabtagene ciloleucel therapy for large B-cell lymphoma, Blood Advances, 5(1) (pp 143-155)	A5 anderer Studientyp
3.	Cohen D, Beyar-Katz O, Even-Sapir E, Perry C, (et al.), 2022, Lymphoma pseudoprogression observed on [18F]FDG PET-CT scan 15 days after CAR-T infusion, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 49(7) (pp 2447-2449)	A5 anderer Studientyp
4.	Deng Q, Han G, Puebla-Osorio N, Ma M.C.J, Strati P, Chasen B, Dai E, Dang M, Jain N, Yang H, Wang Y, Zhang S, Wang R, Chen R, Showell J, Ghosh S, Patchva S, Zhang Q, Sun R, Hagemeister F, Fayad L, Samaniego F, Lee H.C, Nastoupil L.J, Fowler N, Eric Davis R, Westin J, Neelapu S.S, Wang L, Green M.R, (et al.), 2020, Characteristics of anti-CD19 CAR T cell infusion products associated with efficacy and toxicity in patients with large B cell lymphomas, Nature Medicine, 26(12) (pp 1878-1887)	A5 anderer Studientyp
5.	Hoogland A.I, Jayani R.V, Collier A, Irizarry-Arroyo N, Rodriguez Y, Jain M.D, Booth-Jones M, Hyland K.A, James B.W, Barata A, Bachmeier C.A, Chavez J.C, Khimani F, Krivenko G.S, Lazaryan A, Liu H.D, Nishihori T, Pinilla-Ibarz J, Shah B.D, Abidi M, Locke F.L, Jim H.S.L, (et al.), 2021, Acute patient-reported outcomes in B-cell malignancies treated with axicabtagene ciloleucel, Cancer Medicine, 10(6) (pp 1936-1943)	A5 anderer Studientyp
6.	Jacobson C.A, Hunter B.D, Redd R, Rodig S.J, Chen P.-H, Wright K, Lipschitz M, Ritz J, Kamihara Y, Armand P, Nikiforow S, Rogalski M, Maakaron J, Jaglowski S, Maus M.V, Chen Y.-B, Abramson J.S, Kline J, Budde E, Herrera A, Mei M, Cohen J.B, Smith S.D, Maloney D.G, Gopal A.K, Frigault M.J, Acharya U.H, (et al.), 2020, Axicabtagene Ciloleucel in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity, Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, (pp JCO1902103)	A5 anderer Studientyp
7.	Jain M.D, Zhao H, Wang X, Atkins R, Menges M, Reid K, Spitler K, Faramand R, Bachmeier C, Dean E.A, Cao B, Chavez J.C, Shah B, Lazaryan A, Nishihori T, Hussaini M, Gonzalez R.J, Mullinax J.E, Rodriguez P.C, Conejo-Garcia J.R, Anasetti C, Davila M.L, Locke F.L, (et al.), 2021, Tumor interferon signaling and suppressive myeloid cells are associated with CAR T-cell failure in large B-cell lymphoma, Blood, 137(19) (pp 2621-2633)	A5 anderer Studientyp
8.	Kato K, Fujii N, Makita S, Goto H, Kanda J, Shimada K, Akashi K, Izutsu K, Teshima T, Fukuda N, Sumitani T, Nakamura S, Sumi H, Shimizu S, Kakurai Y, Yoshikawa K, Tobinai K, Usui N, Hatake K, (et al.), 2023, A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in Japan: 1-year follow-up and biomarker analysis, International Journal of Hematology, 117(3) (pp 409-420)	A1 andere Population

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
9.	Kato K, Makita S, Goto H, Kanda J, Fujii N, Shimada K, Akashi K, Izutsu K, Teshima T, Fukuda N, Sumitani T, Sumi H, Shimizu S, Kakurai Y, Yoshikawa K, Tobinai K, Usui N, Hatake K, (et al.), 2022, Phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in Japanese patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma, International Journal of Clinical Oncology, 27(1) (pp 213-223)	A1 andere Population
10.	Lamure S, Van Laethem F, De Verbizier D, Lozano C, Gehlkopf E, Tudesq J.-J, Serrand C, Benzaoui M, Kanouni T, Quintard A, De Vos J, Tchernonog E, Platon L, Aygnac X, Ceballos P, Sirvent A, Francois M, Guedon H, Quittet P, Mongellaz C, Conte A, Herbaux C, Bret C, Taylor N, Dardalhon V, Cartron G, (et al.), 2021, Clinical and product features associated with outcome of dlbl patients to cd19-targeted car t-cell therapy, Cancers, 13(17) (no pagination)	A5 anderer Studientyp
11.	Neelapu S.S, Locke F.L, Bartlett N.L, Lekakis L.J, Miklos D.B, Jacobson C.A, Braunschweig I, Oluwole O.O, Siddiqi T, Lin Y, Timmerman J.M, Stiff P.J, Friedberg J.W, Flinn I.W, Goy A, Hill B.T, Smith M.R, Deol A, Farooq U, McSweeney P, Munoz J, Avivi I, Castro J.E, Westin J.R, Chavez J.C, Ghobadi A, Komanduri K.V, Levy R, Jacobsen E.D, Witzig T.E, Reagan P, Bot A, Rossi J, Navale L, Jiang Y, Aycock J, Elias M, Chang D, Wiecek J, Go W.Y, (et al.), 2017, Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-Cell lymphoma, New England Journal of Medicine, 377(26) (pp 2531-2544)	A1 andere Population
12.	Nydegger A, Novak U, Kronig M.-N, Legros M, Zeerleder S, Banz Y, Bacher U, Pabst T, (et al.), 2021, Transformed lymphoma is associated with a favorable response to CAR-T-cell treatment in DLBCL patients, Cancers, 13(23) (no pagination)	A5 anderer Studientyp
13.	Panaite L, Wu Q., Voutsinas J, Mullane E, Chow V.A, Lynch R.C, Ujjani C.S, Smith S.D, Gopal A.K, Poh C, Iovino L, Turtle C.J, Maloney D.G, Till B.G, Gauthier J, Shadman M, (et al.), 2022, Predictors of cytopenias after treatment with axicabtagene ciloleucel in patients with large B-cell lymphoma, Leukemia and Lymphoma, 63(12) (pp 2918-2922)	A5 anderer Studientyp
14.	Pinnix C.C, Gunther J.R, Dabaja B.S, Strati P, Fang P, Hawkins M.C, Adkins S, Westin J, Ahmed S, Fayad L, Lee H.J, Nair R, Steiner R.E, Iyer S.P, Rodriguez M.A, Wang M, Flowers C, Neelapu S.S, Nastoupil L.J, (et al.), 2020, Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma, Blood advances, 4(13) (pp 2871-2883)	A5 anderer Studientyp
15.	Ram R, Grisariu S, Shargian-Alon L, Amit O, Bar-On Y, Stepensky P, Yeshurun M, Avni B, Hagin D, Perry C, Gurion R, Sarid N, Herishanu Y, Gold R, Glat-Santar C, Kay S, Avivi I, (et al.), 2022, Toxicity and efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma above the age of 70 years compared to younger patients - a matched control multicenter cohort study, Haematologica, 107(5) (pp 1111-1118)	A5 anderer Studientyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
16.	Saini NY, Swoboda DM, Greenbaum U, Ma J, Patel RD, Devashish K, Das K, Tanner MR, Strati P, Nair R, Fayad L, Ahmed S, Lee HJ, Iyer SP, Steiner R, Jain N, Nastoupil L, Loghavi S, Tang G, Bassett RL, Jain P, Wang M, Westin JR, Green MR, Sallman DA, Padron E, Davila ML, Locke FL, Champlin RE, Garcia-Manero G, Shpall EJ, Kebriaei P, Flowers CR, Jain MD, Wang F, Futreal AP, Gillis N, Neelapu SS, Takahashi K, (et al.), 2022, Clonal Hematopoiesis Is Associated with Increased Risk of Severe Neurotoxicity in Axicabtagene Ciloleucel Therapy of Large B-Cell Lymphoma, Blood Cancer Discovery, 3(5):385-393	A1 andere Population
17.	Shapiro L.C, Mustafa J, Lombardo A, Khatun F, Joseph F, Gillick K, Naik A, Elkind R, Abreu M, Fehn K, de Castro A, Pradhan K, Binakaj D, Nelson R, Paroder M, Uehlinger J, Gritsman K, Alejandro Sica R, Kornblum N, Shastri A, Mantzaris I, Bachier-Rodriguez L, Verma A, Braunschweig I, Goldfinger M, (et al.), 2021, Safety of axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma in an elderly intercity population, Bone Marrow Transplantation, 56(7) (pp 1761-1763)	A5 anderer Studientyp
18.	Shouval R, Alarcon Tomas A, Fein JA, Flynn JR, Markovits E, Mayer S, Olaide Afuye A, Alperovich A, Anagnostou T, Besser MJ, Batlevi CL, Dahi PB, Devlin SM, Fingrut WB, Giralta SA, Lin RJ, Markel G, Salles G, Sauter CS, Scordo M, Shah GL, Shah N, Scherz-Shouval R, van den Brink M, Perales MA, Palomba ML, (et al.), 2022, Impact of TP53 Genomic Alterations in Large B-Cell Lymphoma Treated With CD19-Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, Journal of Clinical Oncology, 40(4):369-381	A5 anderer Studientyp
19.	Strati P, Ahmed S, Furqan F, Fayad L.E, Lee H.J, Iyer S.P, Nair R, Nastoupil L.J, Parmar S, Rodriguez M.A, Samaniego F, Steiner R.E, Wang M, Pinnix C.C, Horowitz S.B, Feng L, Sun R, Claussen C.M, Hawkins M.C, Johnson N.A, Singh P, Mistry H, Johncy S, Adkins S, Kebriaei P, Shpall E.J, Green M.R, Flowers C.R, Westin J, Neelapu S.S, (et al.), 2021, Prognostic impact of corticosteroids on efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma, Blood, 137(23) (pp 3272-3276)	A5 anderer Studientyp
20.	Westin JR, Locke FL, Dickinson M, Ghobadi A, Elsayy M, van Meerten T, Miklos DB, Ulrickson ML, Perales MA, Farooq U, Wannesson L, Leslie L, Kersten MJ, Jacobson CA, Pagel JM, Wulf G, Johnston P, Rapoport AP, Du L, Vardhanabhuti S, Filosto S, Shah J, Snider JT, Cheng P, To C, Oluwole OO, Sureda A, (et al.), 2023, Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma, Clinical Cancer Research. OF1-OF12, 2023 Mar 31,	A1 andere Population

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	32	31 (Nr. 1 – 31)	1
EU-CTR	12	11 (Nr. 32 – 42)	1
ICTRP	40	35 (Nr. 43 – 77)	5
Summe	84	77	7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b>			
1.	NCT02348216	A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02348216">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02348216</a>	A1 andere Population
2.	NCT03153462	A Multicenter, Open-label, Expanded Access Study of Axicabtagene Ciloleucl for the Treatment of Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03153462">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03153462</a>	A1 andere Population
3.	NCT02601313	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02601313">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02601313</a>	A1 andere Population
4.	NCT02926833	A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02926833">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02926833</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
5.	NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03105336">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03105336</a>	A1 andere Population
6.	NCT03642626	Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03642626">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03642626</a>	A7 anderer Publikationstyp
7.	NCT03704298	A Phase 1/2 Multi-center Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Utomilumab in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03704298">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03704298</a>	A2 andere Intervention
8.	NCT03761056	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-12). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03761056">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03761056</a>	A1 andere Population
9.	NCT03954106	Prospective, Multicenter, Open-Label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Defibrotide in the Prevention of Chimeric Antigen Receptor-T-cell-associated Neurotoxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta®). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03954106">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03954106</a>	A2 andere Intervention
10.	NCT04002401	A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Rituximab in Participants With Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-14). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04002401">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04002401</a>	A2 andere Intervention
11.	NCT04071366	A Phase 2 Study of Itacitinib, for the Prevention of Cytokine Release Syndrome Induced by Immune Effector Cell Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04071366">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04071366</a>	A2 andere Intervention
12.	NCT04150913	A Phase 2 Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04150913">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04150913</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
13.	NCT04205838	IL-1 Receptor Antagonist to Prevent Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04205838">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04205838</a>	A2 andere Intervention
14.	NCT04257578	Acalabrutinib in Combination With Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CART) in B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04257578">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04257578</a>	A2 andere Intervention
15.	NCT04314843	A Phase 1/2 Open-label, Multicenter Study of Lenzilumab and Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma (ZUMA-19). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04314843">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04314843</a>	A2 andere Intervention
16.	NCT04319237	Axicabtagene Ciloleucel: Neurocognitive and Patient-Reported Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04319237">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04319237</a>	A1 andere Population
17.	NCT04432506	Pilot Study of Anakinra to Mitigate CAR-T Toxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04432506">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04432506</a>	A2 andere Intervention
18.	NCT04514029	Neurotoxicity Prophylaxis With Intrathecal Dexamethasone and Simvastatin in Adults Receiving Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Treatment. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04514029">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04514029</a>	A2 andere Intervention
19.	NCT04531046	Phase 2, Open-Label Study Evaluating Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B-Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) Who Are Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04531046">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04531046</a>	A5 anderer Studientyp
20.	NCT04608487	A Phase I Study of Anti-CD19 CAR T-cell Therapy With Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) in Patients With Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central Nervous System (CNS) Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04608487">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04608487</a>	A7 anderer Publikationstyp
21.	NCT05041309	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum:	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05041309">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05041309</a>	
22.	NCT05077527	Axicabtagene Ciloleucel in Relapsed or Refractory HIV-Associated Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05077527">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05077527</a>	A1 andere Population
23.	NCT05108805	Safety and Feasibility Study of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy With YESCARTA in the Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05108805">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05108805</a>	A1 andere Population
24.	NCT05269914	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of XKDCT023 in Adult Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05269914">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05269914</a>	A2 andere Intervention
25.	NCT05349201	CAR-T Cells - Real Life Study Of Care Pathway And Total Cost Of Care For Patients Under Car T-Cell Treatment Based On The PMSI French Database. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05349201">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05349201</a>	A5 anderer Studientyp
26.	NCT05371093	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05371093">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05371093</a>	A1 andere Population
27.	NCT05459571	A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating The Safety And Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Concomitant With Prophylactic Steroids In Subjects With Relapsed Or Refractory Large B-Cell Lymphoma In The Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05459571">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05459571</a>	A7 anderer Publikationstyp
28.	NCT05605899	An Adaptive Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-23). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05605899">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05605899</a>	A1 andere Population
29.	NCT05633615	A Randomized Phase II Trial of Consolidation Therapy Following CD19 CAR T-Cell Treatment for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Grade IIIB Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05633615">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05633615</a>	
30.	NCT05757219	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Using Itacitinib as Pre-Modulation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Receiving CAR-T-Cell Therapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05757219">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05757219</a>	A2 andere Intervention
31.	NCT05776160	Expanded Access Study for the Treatment of Patients With Commercially Out-of-Specification Axicabtagene Ciloleucel. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05776160">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05776160</a>	A5 anderer Studientyp
<b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
32.	2015-005007-86	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005007-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005007-86</a>	A1 andere Population
33.	2015-005008-27	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005008-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005008-27</a>	A1 andere Population
34.	2017-001912-13	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001912-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001912-13</a>	A1 andere Population
35.	2019-002291-13	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel as First-Line Therapy in Subjects with High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-12). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002291-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002291-13</a>	A1 andere Population
36.	2020-005843-21	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005843-21">search/search?query=2020-005843-21</a>	
37.	2021-003260-28	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl Versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003260-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003260-28</a>	A1 andere Population
38.	2015-005009-35	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005009-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005009-35</a>	A1 andere Population
39.	2015-005010-30	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed/Refractory B precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005010-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005010-30</a>	A1 andere Population
40.	2018-001923-38	Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001923-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001923-38</a>	A1 andere Population
41.	2020-001868-28	Phase 2, Open-Label Study evaluating Axi-Cel as a 2nd line therapy in patients with Relapsed/Refractory aggressive B-NHL who are ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001868-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001868-28</a>	A5 anderer Studientyp
42.	2021-000937-15	A phase II non-inferiority design study comparing point-of-care produced CAR T-cell to commercial CAR T-cells in patients with relapsed/refractory Non-Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000937-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000937-15</a>	A1 andere Population
<b>WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)</b>			
43.	NCT02348216	A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348216">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348216</a>	
44.	EUCTR2015-005007-86-DE	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1) - ZUMA-1. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005007-86-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005007-86-DE</a>	A1 andere Population
45.	NCT03153462	A Multicenter, Open-label, Expanded Access Study of Axicabtagene Ciloleucl for the Treatment of Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153462">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153462</a>	A1 andere Population
46.	NCT02601313	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601313">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601313</a>	A1 andere Population
47.	NCT02926833	A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926833">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926833</a>	A2 andere Intervention
48.	NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucl in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03105336">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03105336</a>	A1 andere Population
49.	NCT03642626	Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642626">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642626</a>	A7 anderer Publikationstyp
50.	NCT03704298	A Phase 1/2 Multi-center Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl in Combination With Utomilumab in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704298">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704298</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>3704298</u>	
51.	NCT03761056	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucl as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-12). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761056">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761056</a>	A1 andere Population
52.	NCT03954106	Prospective, Multicenter, Open-Label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Defibrotide in the Prevention of Chimeric Antigen Receptor-T-cell-associated Neurotoxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Axicabtagene Ciloleucl (Yescarta®). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03954106">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03954106</a>	A2 andere Intervention
53.	NCT04002401	A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl in Combination With Rituximab in Participants With Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-14). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04002401">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04002401</a>	A2 andere Intervention
54.	NCT04071366	A Phase 2 Study of Itacitinib, for the Prevention of Cytokine Release Syndrome Induced by Immune Effector Cell Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071366">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071366</a>	A2 andere Intervention
55.	NCT04150913	A Phase 2 Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150913">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150913</a>	A2 andere Intervention
56.	NCT04205838	IL-1 Receptor Antagonist to Prevent Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04205838">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04205838</a>	A2 andere Intervention
57.	NCT04257578	Acalabrutinib in Combination With Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CART) in B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257578">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257578</a>	A2 andere Intervention
58.	NCT04314843	A Phase 1/2 Open-label, Multicenter Study of Lenzilumab and Axicabtagene Ciloleucl in Subjects With Relapsed or	A2 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Refractory Large B-cell Lymphoma (ZUMA-19). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04314843">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04314843</a>	Intervention
59.	NCT04432506	Pilot Study of Anakinra to Mitigate CAR-T Toxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432506">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432506</a>	A2 andere Intervention
60.	NCT04514029	Neurotoxicity Prophylaxis With Intrathecal Dexamethasone and Simvastatin in Adults Receiving Axicabtagene Ciloleucl (Axi-Cel) Treatment. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514029">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514029</a>	A2 andere Intervention
61.	NCT04531046	Phase 2, Open-Label Study Evaluating Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B-Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) Who Are Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04531046">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04531046</a>	A5 anderer Studientyp
62.	NCT04608487	A Phase I Study of Anti-CD19 CAR T-cell Therapy With Axicabtagene Ciloleucl (Axi-cel) in Patients With Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central Nervous System (CNS) Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04608487">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04608487</a>	A7 anderer Publikationstyp
63.	NCT05041309	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041309">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041309</a>	A7 anderer Publikationstyp
64.	EUCTR2020-005843-21-NL	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005843-21-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005843-21-NL</a>	A7 anderer Publikationstyp
65.	NCT05077527	Axicabtagene Ciloleucl in Relapsed or Refractory HIV-Associated Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05077527">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05077527</a>	
66.	NCT05108805	Safety and Feasibility Study of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy With YESCARTA in the Outpatient Setting. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05108805">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05108805</a>	A1 andere Population
67.	NCT05349201	CAR-T Cells - Real Life Study Of Care Pathway And Total Cost Of Care For Patients Under Car T-Cell Treatment Based On The PMSI French Database. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05349201">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05349201</a>	A5 anderer Studientyp
68.	NCT05371093	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05371093">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05371093</a>	A1 andere Population
69.	NCT05459571	A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating The Safety And Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl Concomitant With Prophylactic Steroids In Subjects With Relapsed Or Refractory Large B-Cell Lymphoma In The Outpatient Setting. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05459571">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05459571</a>	A7 anderer Publikationstyp
70.	NCT05605899	An Adaptive Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucl Versus Standard of Care Therapy as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-23). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05605899">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05605899</a>	A1 andere Population
71.	NCT05633615	A Randomized Phase II Trial of Consolidation Therapy Following CD19 CAR T-Cell Treatment for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Grade IIIB Follicular Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633615">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633615</a>	A2 andere Intervention
72.	NCT05776160	Expanded Access Study for the Treatment of Patients With Commercially Out-of-Specification Axicabtagene	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Ciloleucel. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05776160">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05776160</a>	
73.	JPRN-JapicCTI-183914	A Phase 2 Multicenter, Open-label, Single-arm Study of KTE-C19 in Japanese Patients with Refractory or Relapsed Large B Cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183914">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183914</a>	A7 anderer Publikationstyp
74.	JPRN-jRCT2013210008	A phase3b study of KTE-C19 (at the time of manufacture of commercially available products) in patients with the indication on the package insert. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2013210008">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2013210008</a>	A7 anderer Publikationstyp
75.	NCT02614066	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614066">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614066</a>	A1 andere Population
76.	NCT02625480	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-4). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625480">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625480</a>	A1 andere Population
77.	NCT04880434	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04880434">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04880434</a>	A1 andere Population

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	32	30 (Nr. 1 – 30)	2
EU-CTR	12	10 (Nr. 31 – 40)	2
ICTRP	40	34 (Nr. 41 – 74)	6
Summe	84	74	10

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b>			
1.	NCT02348216	A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02348216">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02348216</a>	A1 andere Population
2.	NCT03153462	A Multicenter, Open-label, Expanded Access Study of Axicabtagene Ciloleucl for the Treatment of Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03153462">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03153462</a>	A1 andere Population
3.	NCT02601313	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02601313">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02601313</a>	A1 andere Population
4.	NCT02926833	A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02926833">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02926833</a>	A2 andere Intervention
5.	NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucl in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03105336">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03105336</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
6.	NCT03642626	Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03642626">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03642626</a>	A7 anderer Publikationstyp
7.	NCT03704298	A Phase 1/2 Multi-center Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl in Combination With Utomilumab in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03704298">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03704298</a>	A2 andere Intervention
8.	NCT03761056	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucl as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-12). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03761056">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03761056</a>	A1 andere Population
9.	NCT03954106	Prospective, Multicenter, Open-Label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Defibrotide in the Prevention of Chimeric Antigen Receptor-T-cell-associated Neurotoxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Axicabtagene Ciloleucl (Yescarta®). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03954106">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03954106</a>	A2 andere Intervention
10.	NCT04002401	A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl in Combination With Rituximab in Participants With Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-14). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04002401">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04002401</a>	A2 andere Intervention
11.	NCT04071366	A Phase 2 Study of Itacitinib, for the Prevention of Cytokine Release Syndrome Induced by Immune Effector Cell Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04071366">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04071366</a>	A2 andere Intervention
12.	NCT04150913	A Phase 2 Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04150913">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04150913</a>	A2 andere Intervention
13.	NCT04205838	IL-1 Receptor Antagonist to Prevent Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04205838">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04205838</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
14.	NCT04257578	Acalabrutinib in Combination With Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CART) in B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04257578">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04257578</a>	A2 andere Intervention
15.	NCT04314843	A Phase 1/2 Open-label, Multicenter Study of Lenzilumab and Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma (ZUMA-19). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04314843">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04314843</a>	A2 andere Intervention
16.	NCT04319237	Axicabtagene Ciloleucel: Neurocognitive and Patient-Reported Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04319237">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04319237</a>	A1 andere Population
17.	NCT04432506	Pilot Study of Anakinra to Mitigate CAR-T Toxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04432506">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04432506</a>	A2 andere Intervention
18.	NCT04514029	Neurotoxicity Prophylaxis With Intrathecal Dexamethasone and Simvastatin in Adults Receiving Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Treatment. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04514029">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04514029</a>	A2 andere Intervention
19.	NCT04608487	A Phase I Study of Anti-CD19 CAR T-cell Therapy With Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) in Patients With Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central Nervous System (CNS) Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04608487">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04608487</a>	A7 anderer Publikationstyp
20.	NCT05041309	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05041309">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05041309</a>	A7 anderer Publikationstyp
21.	NCT05077527	Axicabtagene Ciloleucel in Relapsed or Refractory HIV-Associated Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05077527">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05077527</a>	A1 andere Population
22.	NCT05108805	Safety and Feasibility Study of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy With YESCARTA in the Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05108805">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05108805</a>	
23.	NCT05269914	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of XKDCT023 in Adult Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05269914">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05269914</a>	A2 andere Intervention
24.	NCT05349201	CAR-T Cells - Real Life Study Of Care Pathway And Total Cost Of Care For Patients Under Car T-Cell Treatment Based On The PMSI French Database. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05349201">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05349201</a>	A5 anderer Studientyp
25.	NCT05371093	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05371093">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05371093</a>	A1 andere Population
26.	NCT05459571	A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating The Safety And Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Concomitant With Prophylactic Steroids In Subjects With Relapsed Or Refractory Large B-Cell Lymphoma In The Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05459571">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05459571</a>	A7 anderer Publikationstyp
27.	NCT05605899	An Adaptive Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-23). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05605899">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05605899</a>	A1 andere Population
28.	NCT05633615	A Randomized Phase II Trial of Consolidation Therapy Following CD19 CAR T-Cell Treatment for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Grade IIIB Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05633615">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05633615</a>	A2 andere Intervention
29.	NCT05757219	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Using Itacitinib as Pre-Modulation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Receiving CAR-T-Cell Therapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05757219">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05757219</a>	A2 andere Intervention
30.	NCT05776160	Expanded Access Study for the Treatment of Patients With Commercially Out-of-Specification Axicabtagene Ciloleucel. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum:	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05776160">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05776160</a>	
<b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
31.	2015-005007-86	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005007-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005007-86</a>	A1 andere Population
32.	2015-005008-27	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005008-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005008-27</a>	A1 andere Population
33.	2017-001912-13	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001912-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001912-13</a>	A1 andere Population
34.	2019-002291-13	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel as First-Line Therapy in Subjects with High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-12). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002291-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002291-13</a>	A1 andere Population
35.	2020-005843-21	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005843-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005843-21</a>	A7 anderer Publikationstyp
36.	2021-003260-28	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003260-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003260-28</a>	A1 andere Population
37.	2015-005009-35	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3). EU-CTR. 2016.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005009-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005009-35</a>	
38.	2015-005010-30	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed/Refractory B precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005010-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005010-30</a>	A1 andere Population
39.	2018-001923-38	Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001923-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001923-38</a>	A1 andere Population
40.	2021-000937-15	A phase II non-inferiority design study comparing point-of-care produced CAR T-cell to commercial CAR T-cells in patients with relapsed/refractory Non-Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000937-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000937-15</a>	A1 andere Population
<b>WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)</b>			
41.	NCT02348216	A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348216">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348216</a>	A1 andere Population
42.	EUCTR2015-005007-86-DE	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1) - ZUMA-1. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005007-86-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005007-86-DE</a>	A1 andere Population
43.	NCT03153462	A Multicenter, Open-label, Expanded Access Study of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153462">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153462</a>	A1 andere Population
44.	NCT02601313	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601313">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601313</a>	
45.	NCT02926833	A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926833">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926833</a>	A2 andere Intervention
46.	NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03105336">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03105336</a>	A1 andere Population
47.	NCT03642626	Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642626">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642626</a>	A7 anderer Publikationstyp
48.	NCT03704298	A Phase 1/2 Multi-center Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Utomilumab in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704298">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704298</a>	A2 andere Intervention
49.	NCT03761056	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-12). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761056">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761056</a>	A1 andere Population
50.	NCT03954106	Prospective, Multicenter, Open-Label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Defibrotide in the Prevention of Chimeric Antigen Receptor-T-cell-associated Neurotoxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta®). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03954106">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03954106</a>	A2 andere Intervention
51.	NCT04002401	A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Rituximab in Participants With	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-14). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04002401">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04002401</a>	
52.	NCT04071366	A Phase 2 Study of Itacitinib, for the Prevention of Cytokine Release Syndrome Induced by Immune Effector Cell Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071366">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071366</a>	A2 andere Intervention
53.	NCT04150913	A Phase 2 Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150913">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150913</a>	A2 andere Intervention
54.	NCT04205838	IL-1 Receptor Antagonist to Prevent Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04205838">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04205838</a>	A2 andere Intervention
55.	NCT04257578	Acalabrutinib in Combination With Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CART) in B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257578">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257578</a>	A2 andere Intervention
56.	NCT04314843	A Phase 1/2 Open-label, Multicenter Study of Lenzilumab and Axicabtagene Ciloleucl in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma (ZUMA-19). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04314843">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04314843</a>	A2 andere Intervention
57.	NCT04432506	Pilot Study of Anakinra to Mitigate CAR-T Toxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432506">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432506</a>	A2 andere Intervention
58.	NCT04514029	Neurotoxicity Prophylaxis With Intrathecal Dexamethasone and Simvastatin in Adults Receiving Axicabtagene Ciloleucl (Axi-Cel) Treatment. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514029">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514029</a>	A2 andere Intervention
59.	NCT04608487	A Phase I Study of Anti-CD19 CAR T-cell Therapy With Axicabtagene Ciloleucl (Axi-cel) in Patients With Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Nervous System (CNS) Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04608487">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04608487</a>	
60.	NCT05041309	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041309">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041309</a>	A7 anderer Publikationstyp
61.	EUCTR2020-005843-21-NL	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005843-21-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005843-21-NL</a>	A7 anderer Publikationstyp
62.	NCT05077527	Axicabtagene Ciloleucl in Relapsed or Refractory HIV-Associated Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05077527">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05077527</a>	A1 andere Population
63.	NCT05108805	Safety and Feasibility Study of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy With YESCARTA in the Outpatient Setting. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05108805">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05108805</a>	A1 andere Population
64.	NCT05349201	CAR-T Cells - Real Life Study Of Care Pathway And Total Cost Of Care For Patients Under Car T-Cell Treatment Based On The PMSI French Database. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05349201">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05349201</a>	A5 anderer Studientyp
65.	NCT05371093	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05371093">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05371093</a>	A1 andere Population
66.	NCT05459571	A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating The Safety And Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl Concomitant With Prophylactic Steroids In Subjects With Relapsed Or Refractory Large B-Cell Lymphoma In The Outpatient Setting. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum:	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05459571">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05459571</a>	
67.	NCT05605899	An Adaptive Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-23). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05605899">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05605899</a>	A1 andere Population
68.	NCT05633615	A Randomized Phase II Trial of Consolidation Therapy Following CD19 CAR T-Cell Treatment for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Grade IIIB Follicular Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633615">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633615</a>	A2 andere Intervention
69.	NCT05776160	Expanded Access Study for the Treatment of Patients With Commercially Out-of-Specification Axicabtagene Ciloleucel. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05776160">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05776160</a>	A5 anderer Studientyp
70.	JPRN-JapicCTI-183914	A Phase 2 Multicenter, Open-label, Single-arm Study of KTE-C19 in Japanese Patients with Refractory or Relapsed Large B Cell Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183914">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183914</a>	A7 anderer Publikationstyp
71.	JPRN-jRCT2013210008	A phase3b study of KTE-C19 (at the time of manufacture of commercially available products) in patients with the indication on the package insert. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2013210008">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2013210008</a>	A7 anderer Publikationstyp
72.	NCT02614066	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614066">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614066</a>	A1 andere Population
73.	NCT02625480	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-4). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625480">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625480</a>	
74.	NCT04880434	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04880434">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04880434</a>	A1 andere Population

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-95 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-95 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZUMA-7

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Axi-Cel im Vergleich zur Standardtherapie hinsichtlich des EFS bei erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel im Vergleich zur Standardtherapie hinsichtlich des EFS bei Patienten mit r/r DLBCL. Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL, die sich einer Erstlinien-Chemotherapie mit Rituximab und Anthrazyklinen unterzogen hatten, wurden in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 randomisiert, um Axi-Cel oder die Standardtherapie zu erhalten.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 4 (19. März 2019):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Definition des Zeitpunkts, ab dem ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wird, wurde erweitert für das Sub-Einschlusskriterium partielles Ansprechen (PR) als bestes Ansprechen nach mindestens 6 Zyklen und eine durch Biopsie nachgewiesene Resterkkrankung oder eine Krankheitsprogression.</li> <li>Die Definition des Zeitpunkts, ab dem der Zeitraum eines Krankheitsrückfall bestimmt wird, wurde erweitert für das Sub-Einschlusskriterium "rezidierte Erkrankung, definiert als vollständige Remission nach einer Erstlinientherapie gefolgt von einem durch Biopsie nachgewiesenen Krankheitsrückfall"</li> <li>Die Einschlusskriterien wurden aktualisiert, um die Übereinstimmung mit den WHO-Kategorien für lymphatische Malignome aufrechtzuerhalten.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Patienten, die alle folgenden Einschlusskriterien erfüllten, waren berechtigt an der Studie teilzunehmen. 1) Histologisch nachgewiesenes großzelliges B-Zell-Lymphom einschließlich der folgenden von der WHO im Jahr 2016 definierten Typen:

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>a. DLBCL, nicht anders spezifiziert, einschließlich des aktivierten B-Zellen ähnlichen oder keimzentrumsartigen DLBCL</li> <li>b. Hochmalignes B-Zell-Lymphom mit oder ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6-Translokation</li> <li>c. Großzellige Transformation vom folliculären Lymphom</li> <li>d. T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom</li> <li>e. DLBCL mit chronischer Entzündung</li> <li>f. Primäre, kutane, DLBCL der unteren Extremität</li> <li>g. EBV + DLBCL</li> </ul> <p>2) Eine rezidive oder refraktäre Erkrankung nach einer primären Chemoimmuntherapie, einschließlich einer refraktären Erkrankung, die als keine vollständige Remission auf die Primärtherapie definiert wird, mit Ausnahme von Patienten, die die Primärtherapie nicht vertragen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Progressive Erkrankung als bestes Ansprechen auf die Primärtherapie</li> <li>ii. Stabile Erkrankung als bestes Ansprechen nach mindestens 4 Zyklen der Primärtherapie</li> <li>iii. Partielles Ansprechen als bestes Ansprechen nach mindestens 6 Zyklen und durch Biopsie nachgewiesene Resterkrankung oder Krankheitsprogression ≤12 Monate nach der Therapie</li> </ul> <p>3) Rezidierte Erkrankung, definiert als komplette Remission nach der Primärtherapie, gefolgt von einem durch Biopsie nachgewiesenen Krankheitsrückfall ≤12 Monate nach der Therapie</p> <p>4) Patienten müssen eine adäquate Primärtherapie erhalten haben, die mindestens Folgendes umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Einen monoklonalen Anti-CD20-Antikörper, es sei denn, der Prüfarzt stellt fest, dass der Tumor CD20-negativ war, und</li> <li>b. Ein Anthrazyklin-haltiges Chemotherapie-Regime</li> </ul> <p>5) Patienten müssen die Absicht haben, mit einer HDT sowie einer ASCT fortzufahren, wenn sie auf die sekundäre Chemotherapie angesprochen haben</p> <p>6) Patienten müssen eine röntgenologisch dokumentierte Erkrankung gehabt haben</p> <p>7) Keine bekannte Diagnose oder Verdacht auf Beteiligung des zentralen Nervensystems bzgl. der Lymphome</p> <p>8) Mindestens 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was kürzer ist, müssen seit einer früheren systemischen Krebstherapie zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung des/der Patienten/Patientin vergangen sein</p> <p>9) Die Patienten müssen zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung 18 Jahre alt oder älter sein</p> <p>10) ECOG-PS von 0 oder 1</p> <p>11) Angemessene Knochenmark-, Nieren-, Leber-, Lungen- und Herzfunktion, definiert als:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a. Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1000/\mu\text{L}</math></p> <p>b. Thrombozytenzahl <math>\geq 75.000/\mu\text{L}</math></p> <p>c. Absolute Lymphozytenzahl <math>\geq 100/\mu\text{L}</math></p> <p>d. Kreatinin-Clearance (geschätzt nach Cockcroft Gault) <math>\geq 60 \text{ mL/min}</math></p> <p>e. Serum-Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase (ALT/AST) <math>\leq 2,5</math> des oberen Normwertes (Upper Limit of Normal, ULN)</p> <p>f. Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5 \text{ mg/dL}</math>, mit Ausnahme von Patienten mit Gilbert-Syndrom</p> <p>g. Ejektionsfraktion des Herzens <math>\geq 50\%</math>, keine Anzeichen eines Perikardergusses im Elektrokardiogramm (EKG) sowie keine klinisch signifikanten EKG-Befunde</p> <p>h. Kein klinisch signifikanter Pleuraerguss</p> <p>i. Sauerstoffsättigung zur Baseline <math>&gt;92\%</math> bei Raumluft</p> <p>12) Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest vorweisen können (Patientinnen, die sich einer chirurgischen Sterilisation unterzogen haben oder seit mindestens 2 Jahren postmenopausal sind, gelten nicht als Patientinnen im gebärfähigen Alter)</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Patienten, auf die eines der folgenden Ausschlusskriterien zutrif, waren nicht berechtigt, an der Studie teilzunehmen.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Frühere bösartige Erkrankungen, mit Ausnahme von Hautkrebs oder in situ Karzinom, wie z. B. im Gebärmutterhals, der Blase oder der Brust, sofern nicht krankheitsfrei seit mindestens 3 Jahren</li> <li>2) Frühere Richter-Transformation einer chronischen lymphatischen Leukämie oder eines primären mediastinalen B-Zell-Lymphoms</li> <li>3) Frühere ASCT oder alloSCT</li> <li>4) Patienten haben mehr als eine Therapielinie für DLBCL erhalten</li> <li>5) Patienten haben eine CD19-gerichtete Therapie erhalten</li> <li>6) Patienten haben eine Behandlung mit systemischen immunstimulierenden Mitteln, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Interferon und Interleukin-2, innerhalb von 6 Wochen oder 5 Halbwertszeiten des Medikaments, je nachdem, was kürzer ist, vor Erhalt der ersten Dosis von Axi-Cel oder der Standardtherapie erhalten</li> <li>7) Frühere CAR-Therapie oder andere genetisch veränderte T-Zell-Therapie oder vorherige Randomisierung in die Studie ZUMA-7</li> <li>8) Frühere schwere, sofortige Überempfindlichkeitsreaktion in Bezug auf Aminoglykoside</li> <li>9) Eine vorliegende Pilz-, bakterielle, virale oder eine andere Infektion, die unkontrolliert war oder eine intravenöse</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>antimikrobielle Behandlung erforderte; Einfache Harnwegsinfektionen und unkomplizierte bakterielle Pharyngitis wurden toleriert, wenn die Patienten auf eine aktive Behandlung ansprachen.</p> <p>10) Eine bekannte, frühere Infektion mit dem HIV-, dem Hepatitis-B- oder dem Hepatitis-C-Virus. Bei positiver Anamnese einer behandelten Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion muss die Viruslast per quantitativer Polymerase-Kettenreaktion und/oder Nukleinsäuretestung nicht nachweisbar gewesen sein.</p> <p>11) Aktive Tuberkulose</p> <p>12) Vorliegen von Verweilkanälen oder Drainagen, wie z. B. perkutane Nephrostomiekannüle, verweilender Foley-Katheter, Gallendrainage oder Pleura-/Peritoneal-/Perikardkatheter; Dedizierte zentrale Venenzugangskatheter, wie z. B. ein Port-a-Cath- oder Hickman-Katheter, waren hingegen erlaubt.</p> <p>13) Patienten mit nachweisbaren bösartigen Zellen im Liquor oder Hirnmetastasen, oder mit früheren, bösartigen Zellen im Liquor oder Hirnmetastasen</p> <p>14) Anamnese oder Vorliegen einer nicht bösartigen Erkrankung des zentralen Nervensystems, wie z. B. Anfallsleiden, zerebrovaskuläre Ischämie/Hämorrhagie, Demenz, Kleinhirnkrankheit oder eine Autoimmunerkrankung mit Beteiligung des zentralen Nervensystems</p> <p>15) Patienten mit kardialem atrialem oder kardial-ventrikulärem Lymphombefall</p> <p>16) Früherer Myokardinfarkt, frühere kardiale Angioplastie oder Stenting, instabile Angina, Herzinsuffizienz der New York Heart Association der Klasse II oder höher oder eine andere klinisch bedeutsame Herzerkrankung innerhalb von 12 Monaten vor Aufnahme in die Studie</p> <p>17) Erfordernis einer dringenden Therapie aufgrund von Auswirkungen der Tumormasse, wie z. B. Darmverschluss oder Kompression von Blutgefäßen</p> <p>18) Anamnese einer Autoimmunerkrankung in den letzten 2 Jahren, die eine systemische Immunsuppression und/oder systemische krankheitsmodifizierende Mittel erforderte</p> <p>19) Anamnese einer idiopathischen Lungenfibrose, einer organisierenden Lungenentzündung, wie z. B. Bronchiolitis Obliterans, einer medikamenteninduzierten Pneumonitis, einer idiopathischen Pneumonitis oder eines Nachweises einer aktiven Pneumonitis durch eine CT-Untersuchung beim Screening. Eine frühere Strahlenpneumonitis im Bestrahlungsfeld (Fibrose) war erlaubt.</p> <p>20) Anamnese einer symptomatischen tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>21) Jeglicher medizinische Zustand, der die Bewertung der Sicherheit oder Wirksamkeit der Studie beeinträchtigen könnte</p> <p>22) Eine frühere, schwere unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion auf Tocilizumab oder einen der in der Studie verwendeten Wirkstoffe</p> <p>23) Eine Behandlung mit einem abgeschwächten Lebendimpfstoff innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung oder die Antizipation, dass ein solcher Impfstoff im Verlauf der Studie benötigt wird</p> <p>24) Patientinnen im gebärfähigen Alter, die schwanger waren oder stillten, aufgrund der potenziell gefährlichen Auswirkungen der Chemotherapie auf den Fötus oder den Säugling. Patientinnen und Patienten, die nicht bereit waren, die Geburtenkontrolle ab dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung und mindestens 6 Monate nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation zu praktizieren.</p> <p>25) Geringe Wahrscheinlichkeit, dass der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes alle nach dem Prüfplan erforderlichen Studienbesuche oder -verfahren, einschließlich der Nachuntersuchungen, absolviert oder die Anforderungen für die Teilnahme an der Studie erfüllt.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 77 Studienzentren in 14 Ländern (Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Niederlande, Österreich, Spanien, Schweden, Schweiz, das Vereinigte Königreich und die Vereinigten Staaten)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Axi-Cel:</u> Patienten, die in den Axi-Cel-Arm der Studie randomisiert wurden, erhalten eine dreitägige Konditionierungstherapie, bestehend aus Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag und Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup>/Tag an Tag -5 bis Tag -3, gefolgt von zwei Ruhetagen, Tag -2 und Tag -1. An Tag 0 wird eine einmalige Infusion von Axi-Cel intravenös in einer Zieldosis von 2x10<sup>6</sup> chimären Anti-CD19-Antigen-Rezeptor T-Zellen/kg verabreicht.</p> <p><u>Standardtherapie:</u> Patienten, die in den Standardtherapie-Arm randomisiert wurden, erhalten eine sekundäre Kombinationschemotherapie nach Wahl des behandelnden Prüfarztes, wie z. B. R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP oder R-GDP. Patienten, die auf die sekundäre Kombinationschemotherapie nach 2 oder 3 Zyklen partiell oder vollständig ansprechen, sollten dann in eine HDT und eine ASCT übergehen. Die Entnahme peripherer Stammzellen, die HDT sowie die ASCT-Infusion erfolgen gemäß den institutionellen oder regionalen Richtlinien.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das EFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt eines Fortschreitens der Erkrankung gemäß der Lugano-Klassifikation, dem Beginn einer neuen Lymphomtherapie oder dem Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <p><u>Wichtigste sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die objektive Ansprechrate (ORR), definiert als die Inzidenz eines vollständigen oder partiellen Ansprechens nach der Lugano-Klassifikation, die durch eine verblindete zentrale Bewertung ermittelt wurde</li> <li>• Das Gesamtüberleben (OS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das EFS nach Krankheitsbewertung des Prüfarztes, definiert wie das EFS, mit der Ausnahme, dass die Progressionsereignisse und die Zensierungszeiten auf den Krankheitsbewertungen des Prüfarztes basieren.</li> <li>• Das modifizierte EFS (mEFS), definiert wie das EFS, mit der Ausnahme, dass das Nichterreichen von vollständigem oder partiellem Ansprechen bis zum Tag 150 nicht als Ereignis gewertet wird.</li> <li>• Das progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einem Fortschreiten der Erkrankung nach der Lugano-Klassifikation, das durch den Prüfarzt festgestellt wird, oder bis zum Tod jeglicher Ursache.</li> <li>• Die Dauer des Ansprechens (DOR), ausschließlich für Patienten, bei denen ein objektives Ansprechen gemäß der Lugano-Klassifikation durch eine verblindete zentrale Überprüfung festgestellt wurde; DOR ist definiert als die Zeit vom ersten objektiven Ansprechen bis zu einem Fortschreiten der Erkrankung nach der Lugano-Klassifikation oder dem Tod jeglicher Ursache.</li> <li>• Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und klinisch signifikanten Veränderungen der Sicherheitslaborwerte, einschließlich Antikörper gegen Axi-Cel.</li> <li>• Veränderungen in den Domänen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) vom Screening bis nach der Baseline.</li> <li>• Veränderungen des EQ-5D-5L-Index und der VAS-Scores vom Screening bis nach der Baseline.</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 5 (25. Juni 2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Anlasses für den Beginn der primären Analyse bzgl. des EFS von 270 auf etwa 250 EFS-Ereignisse mit einer akzeptablen Untergrenze für die beobachteten EFS-Ereignisse von insgesamt 225 Ereignissen, was dazu diente die Power der primären Analyse auf 5% der angestrebten 90% zu beschränken.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die erforderliche Dauer der Follow-up-Periode für die primäre Analyse bzgl. des EFS wurde von der Bewertung am Tag 150 der Studie auf die Bewertung des Monats 9 der Studie verlängert.</li> <li>• Hinzufügen einer zweiten Interimanalyse sowie von Sensitivitätsanalysen bzgl. des OS. Die zweite Interimanalyse bzgl. des OS sollte erfolgen, wenn ca. 160 Todesfälle beobachtet worden sind oder spätestens 4 Jahre nach der Randomisierung des/der ersten Patienten/Patientin. Die Sensitivitätsanalysen wurden hinzugefügt, um den verwirrenden Effekt des Behandlungswechsels zu berücksichtigen.</li> <li>• Ein Zeitrahmen für die primäre Analyse bzgl. des OS wurde hinzugefügt, sodass sie entweder erfolgen sollte, sobald 210 Todesfälle beobachtet worden sind oder spätestens 5 Jahre nach der Randomisierung des/der ersten Patienten/Patientin.</li> <li>• Die Zeit bis zur nächsten Therapie (TTNT) wurde als explorativer Endpunkt hinzugefügt</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Im Full-Analysis-Set (FAS) wurde für das EFS eine HR von 0,67 sowohl im Verum-Arm als auch im Vergleichsarm angenommen. Unter der zusätzlichen Annahme einer Exponentialverteilung für das EFS mit einem medianen EFS von 4 Monaten im Standardtherapie-Arm wird eine relative Verbesserung des EFS um 50% erwartet. Dies entspricht einem medianen EFS von 6 Monaten im Verum-Arm bzw. 4 Monaten im Vergleichsarm. Die primäre Analyse ist geplant, wenn ca. 250 Ereignisse bzgl. des EFS beobachtet wurden. Die Studie wurde so dimensioniert, dass sie bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5% eine Power von etwa 90% erreicht, um eine 50-prozentige Verbesserung des EFS aufzudecken. Die minimale Effektgröße, die als statistisch signifikant eingestuft werden kann, ist ein HR für das EFS von 0,79 oder eine 27-prozentige relative Verbesserung des EFS. Unter der Annahme einer konkaven Zugangsverteilung mit 50% des Zugangs in den letzten 33% des Zugangszeitraums von 24 Monaten sowie einer Lost-to-follow-up-Rate von 10% im Axi-Cel-Arm, d. h. 5% bis Monat 1 und kumulativ 10% bis Monat 8, und von 15% im Standardtherapie-Arm, d. h. 10% bis Monat 1 und kumulativ 15% bis Monat 8, wurde davon ausgegangen, dass das Ereignisziel ca. 31 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten erreicht wird, wenn 350 Patienten, 175 Patienten je Studienarm, randomisiert werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse wurde geplant, nachdem 135 Ereignisse bzgl. des EFS beobachtet worden sind. Die Interimanalyse erlaubt keinen vorzeitigen Studienabbruch bzgl. der Wirksamkeit.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden mithilfe des IXRS randomisiert.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach dem Ansprechen auf die Primärtherapie (primär refraktär vs. Rückfall ≤6 Monate nach der Primärtherapie vs. Rückfall >6 und ≤12 Monate nach der Primärtherapie) sowie nach dem altersangepassten IPI der Sekundärtherapie (0 bis 1 vs. 2 bis 3), zum Zeitpunkt des Screenings, stratifiziert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgt durch Eingabe der entsprechenden Informationen gemäß dem IXRS-Benutzerhandbuch. Nachdem die Daten in das IXRS eingegeben wurden, wird ein Bestätigungsfax oder eine E-Mail an die Prüfstelle geschickt, um zu überprüfen, ob die Informationen korrekt eingegeben wurden. Der Vertreter der Prüfstelle erhält eine einzige, eindeutige Randomisierungsnummer für jeden/jede Patienten/Patientin sowie die zugewiesene Randomisierungstherapie. Ein/eine Patient/Patientin gilt als in die Studie eingeschrieben/randomisiert, sobald dem/der Patienten/Patientin eine Randomisierungsnummer zugewiesen wurde.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung  Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zur Randomisierung eines/einer Patienten/Patientin meldet sich ein autorisierter Vertreter der Prüfstelle beim IXRS an, um dem/der Patienten/Patientin eine Randomisierungsnummer sowie eine Randomisierungstherapie zuzuweisen.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/ Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Ja, mittels eines verblindeten unabhängigen Review Komitees wurden die Kriterien zu Ansprechen geprüft
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeitsanalysen werden bzgl. aller randomisierten Patienten in beiden Behandlungsarmen durchgeführt. Die Studie hat ein allgemeines, einseitiges Signifikanzniveau von 2,5%. Um

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>das allgemeine Signifikanzniveau zu erhalten, werden die statistischen Tests der primären und der wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach einem hierarchischen Schema durchgeführt. Das EFS wird zunächst in der primären Analyse untersucht. Unter der Annahme einer statistisch signifikanten Verbesserung bzgl. des EFS wird die ORR zum Zeitpunkt der primären Analyse auf einem Signifikanzniveau von 2,5% getestet. Vorbehaltlich einer statistisch signifikanten Verbesserung bzgl. des EFS und der ORR wird das OS bis zu dreimal auf einem allgemeinen Signifikanzniveau von 2,5% getestet. Die primäre Analyse des OS erfolgt, wenn ca. 210 Todesfälle beobachtet wurden oder spätestens 5 Jahre nach der Randomisierung des/der ersten Patienten/Patientin. Eine erste Interimanalyse bzgl. des OS wird zum Zeitpunkt der primären Analyse durchgeführt. Eine zweite Interimanalyse folgt, wenn ca. 160 Todesfälle beobachtet wurden oder spätestens 4 Jahre nach der Randomisierung des/der ersten Patienten/Patientin. Eine Ausgabenfunktion der Rho-Familie wird verwendet, um das Signifikanzniveau zwischen beiden Interimanalysen und der primären Analyse des OS aufzuteilen. Zusätzlich wird eine Interimanalyse bzgl. des EFS durchgeführt, nachdem 135 EFS-Ereignisse beobachtet wurden. Stratifizierte Log-Rank-Tests werden verwendet, um die Nullhypothese zu testen, dass es keinen Unterschied zwischen dem EFS und dem OS gibt, auf einem allgemeinen, einseitigen Signifikanzniveau von 2,5%. Ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test wird zum Testen der ORR auf einem allgemeinen, einseitigen Signifikanzniveau von 2,5% verwendet.</p> <p><u>Analyse-Populationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das FAS umfasste 359 Patienten, von denen 180 Patienten in den Axi-Cel-Arm und 179 Patienten in den Standardtherapie-Arm randomisiert wurden.</li> <li>• Das Safety-Analysis-Set umfasste 338 Patienten, von denen 170 Patienten im Verum-Arm und 168 Patienten im Vergleichsarm waren und jeweils Axi-Cel im Verum-Arm oder mindestens eine Dosis einer Induktions-Chemotherapie im Vergleichsarm erhielten.</li> <li>• Das QoL-Analysis-Set umfasste 296 Patienten, die zur Baseline untersucht wurden und bis zum Tag 150 der Studie mindestens eine weitere Untersuchung hatten; 165 Patienten waren im Axi-Cel-Arm und 131 Patienten im Standardtherapie-Arm.</li> <li>• Im Axi-Cel-Arm erhielten 9 Patienten eine Wiederholungsbehandlung mit Axi-Cel und wurden in das Retreatment-Analysis-Set aufgenommen.</li> <li>• Im Standardtherapie-Arm erhielten 62 Patienten anschließend eine ASCT und wurden in das Safety-Analysis-Set – ASCT aufgenommen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die folgenden Baseline-Kovariablen wurden verwendet, um die Wirksamkeit und/oder Sicherheit in Subgruppen oder Kovariaten-Analysen zu untersuchen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geografische Region (Nordamerika, Europa)</li> <li>• ECOG-PS beim Screening (0, 1)</li> <li>• Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (<math>\geq 65</math> Jahre, <math>&lt; 65</math> Jahre)</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Abstammung/Ethnie</li> <li>• Ansprechen auf die Primärtherapie (primär refraktär, Rückfall <math>\leq 6</math> Monate nach der Primärtherapie vs. Rückfall <math>&gt; 6</math> und <math>\leq 12</math> Monate nach der Primärtherapie)</li> <li>• Altersangepasster IPI (0 bis 1 vs. 2 bis 3) beim Screening</li> <li>• Art der Erkrankung (DLBCL, DLBCL NOS, HGBL NOS, HGBL mit MYC/BCL2/BCL6 Translokation)</li> <li>• Molekulare Subgruppe (Keimzentrum B-Zell-ähnlich [Germinal Center B-Cell-like, GCB-like], aktivierte B-Zellen ähnliche [activated B-Cell-like, ABC-Like] DLBCL)</li> <li>• Double-Hit-Status (C-MYC-Umlagerung und entweder BCL-2- oder BCL-6-Umlagerung) durch FISH</li> <li>• Triple-Hit-Status (BCL-2-, BCL-6- und C-MYC-Umlagerungen) durch FISH</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Axi-Cel: N=180; Standardtherapie: N=179</li> <li>b) Axi-Cel: N=170; Standardtherapie: N=168</li> <li>c) Axi-Cel: N=180; Standardtherapie: N=179</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient eingeschlossen: 25. Januar 2018 Letzter Patient eingeschlossen: 04. Oktober 2019 Datenschnitt: 25. Januar 2023
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch
<p><b>a: nach CONSORT 2010.</b></p> <p>ABC: Aktivierte B-Zelle (Activated B-Cell); alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; BCL: B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma); CD: Cluster of Differentiation; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FISH: Fluorescence in situ Hybridization; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); GCB-like: Keimzentrum B-Zell-ähnlich (Germinal Center B-Cell-like); HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; IPI: Internationaler prognostischer Index; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mEFS: modifiziertes EFS; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NOS: Nicht anderweitig klassifiziert (Not Otherwise Specified); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); QoL: Quality of Life; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cytarabin (High-Dose Ara-C) + Cisplatin (Platinol); R-ESHAP: Rituximab + Etoposid + Methylprednisolon (Solu-Medrol) + Cytarabin (High-Dose Ara-C) + Cisplatin (Platinol); R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin (Platinol); R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; TTNT: Zeit bis zur nächsten Therapie (Time to Next Treatment); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)</p>		

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

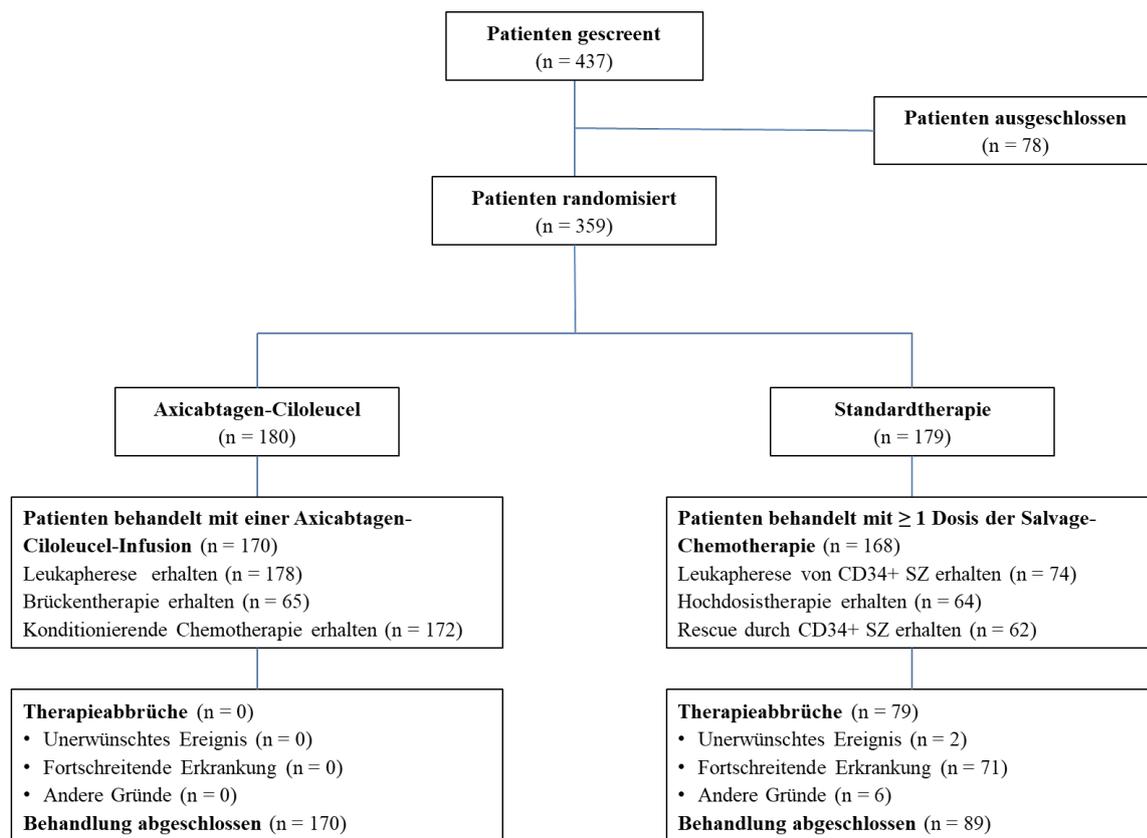


Abbildung 47: Flow-Chart der Studie ZUMA-7 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 25. Januar 2023)

n: Patienten mit Ereignis

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALYCANTE

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung des vollständigen metabolischen Ansprechens (CMR) nach Behandlung mit Axi-Cel (ohne zusätzliche Krebstherapie) anhand eines FDG PET/CT (mittels der Lugano Response Kriterien) bei erwachsenen Patienten mit DLBCL, welche refraktär sind oder einen frühen Rückfall erleiden und für welche aufgrund des Alters, Komorbidität oder vorheriger ASCT keine Hochdosis-Chemotherapie und hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) infrage kommt.
<b>Methoden</b>		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Eine nicht randomisierte, angehende, einarmige, multizentrische Phase II-Studie zur Beurteilung von Axi-Cel als Zweittherapie in Patienten mit rezidiven/refraktären (r/r) aggressiven B-NHL,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		welche für eine ASCT nicht infrage kommen, die aber mit CAR-T-Zellen behandelt werden können.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Version 2.0: Aufnahme des HCT-CI Aktualisierung der Ein- und Ausschlusskriterien (Aufnahme eines Schwangerschaftstests am Ende der Behandlung; Aufnahme einer neurologischen Konsultation vor CAR-T-Zell Infusion) Version 2.1: Aufnahme des Hinweises, dass männliche Studienteilnehmer innerhalb der anschließenden sechs Monate kein Kind zeugen sollten Version 3.0: Einschluss weiterer 20 Patienten
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Patienten, die alle folgenden Einschlusskriterien erfüllten, waren berechtigt an der Studie teilzunehmen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) unterschriebene Patienteninformation und Einwilligungserklärung</li> <li>2) Patient versteht und spricht eine der offiziellen Landessprachen</li> <li>3) Nachweis eines rezidiven oder refraktären, aggressiven B-NHL der folgenden Histologie zum Zeitpunkt des Rezidivs:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)</li> <li>b. Hochmalignes B-Zell-Lymphom (HGBL)</li> <li>c. Follikuläres Lymphom des Grades 3B der WHO 2016-Klassifizierung</li> <li>d. Primär mediastinales B-Zell-Lymphom B-NHL,</li> <li>e. Indolente B-NHL, die in aggressive B-NHL transformierten und die zuvor mit R-CHOP behandelt wurden</li> </ol> </li> <li>4) Tumorgewebe (bei Diagnose oder Rezidiv), das für die zentrale pathologische Untersuchung, explorative Endpunkte und ergänzende Studien zur Verfügung steht</li> <li>5) Die Krankheit ist durch FDG PET/CT nachweisbar</li> <li>6) Patienten müssen eine adäquate Erstlinientherapie erhalten haben, die mindestens Folgendes umfasst:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Eine monoklonale Anti-CD20-Antikörper-Therapie (mit Rituximab oder Obinutuzumab), und</li> <li>b. Eine CHOP oder eine CHOP-ähnliche Chemotherapie Eine CHOP-ähnliche Chemotherapie entspricht ACVBP oder EPOCH oder COPADEM. Dosisreduzierte CHOP (d. h. miniCHOP) ist ausgeschlossen, außer bei Dosisreduzierungen von Vincristin aufgrund von peripherer Neuropathie. Patienten, die zusätzliche Medikamente in Kombination mit CHOP oder CHOP-ähnlichen Therapien erhalten haben, sind geeignet</li> </ol> </li> <li>7) Eine durch FDG PET/CT dokumentierte, rezidive oder refraktäre Erkrankung nach einer primären Chemo-</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Immuntherapie (mit voller Dosis R-CHOP oder R-CHOP-ähnlichen Therapien)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Rezidierte Erkrankung, definiert als vollständige Remission nach Erstlinientherapie gefolgt von einem durch Biopsie nachgewiesenen Krankheitsrückfall innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie.</li> <li>b. Patienten, die eine Erstlinienbehandlung mit R-CHOP oder Obinutuzumab-CHOP für ein indolentes B-NHL erhalten haben und die innerhalb eines Jahres nach Ende der Erstlinientherapie einen Rückfall in Form eines transformierten aggressiven B-NHL erleiden, sind geeignet. Refraktäre Krankheit ist definiert durch:</li> <li>c. Patienten, welche eine der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressive Krankheit während der Erstlinientherapie</li> <li>• Stabile Krankheit als bestes Ansprechen nach mindestens 4 Zyklen der Erstlinientherapie (zum Beispiel 4 Zyklen von R-CHOP)</li> <li>• Partielles Ansprechen als Ergebnis nach mindestens 6 Zyklen und Biopsie-Nachweis der Resterkrankung</li> </ul> </li> </ol> <p>8) Eine vorherige systemische Krebstherapie muss zum Zeitpunkt der Zustimmung mindestens 2 Wochen zurückliegen.</p> <p>9) Patienten dürfen nicht für eine ASCT infrage kommen, definiert durch:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Patienten, die nach Einschätzung des Arztes für eine Hochdosis-Chemotherapie und ASCT nicht infrage kommen</li> <li>b. Patienten, welche eine der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 65</math> Jahre</li> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre und mit einem Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI) Score <math>\geq 3</math></li> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre und mit vorheriger ASCT (als Erstlinienbehandlung)</li> </ul> </li> </ol> <p>10) Die Patienten müssen berechtigt sein CAR-T-Zellen zu erhalten:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Patient muss nach Ansicht des zuständigen Arztes infrage kommen, CAR-T-Zellen zu erhalten, und</li> <li>b. alle folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG-PS von 0, 1 oder 2</li> <li>• Angemessener Gefäßzugang für die Leukapherese (entweder peripherer oder zentraler venöser Zugang)</li> <li>• Absolute Neutrophilen-Anzahl <math>\geq 1.000/\mu\text{L}</math></li> <li>• Thrombozyten-Anzahl <math>\geq 75.000/\mu\text{L}</math></li> <li>• Absolute Lymphozyten-Anzahl <math>\geq 100/\mu\text{L}</math></li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatinin-Clearance (geschätzt nach Cockcroft Gault) <math>\geq 40</math> mL/min</li> <li>• Serum-ALT/AST <math>\leq 2,5</math> des ULN</li> <li>• Gesamtbilirubin <math>\leq 26</math> <math>\mu\text{mol/L}</math>, mit Ausnahme von Patienten mit Gilbert-Syndrom</li> <li>• Ejektionsfraktion des Herzens <math>\geq 45\%</math></li> <li>• Sauerstoffsättigung zur Baseline <math>&gt;92\%</math> bei Raumluft</li> </ul> <p>11) Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest vorweisen können (Patientinnen, die sich einer chirurgischen Sterilisation unterzogen haben oder seit mindestens 2 Jahren postmenopausal sind, gelten nicht als Patientinnen im gebärfähigen Alter)</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten, auf die eines der folgenden Ausschlusskriterien zutrifft, waren nicht berechtigt, an der Studie teilzunehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Patienten, die mehr als eine systemische Therapie erhalten haben</li> <li>2) Patienten, welche die Erstlinientherapie nicht vertragen oder welche eine suboptimale Erstlinientherapie erhalten haben, einschließlich dosisreduzierter R-CHOP („R-miniCHOP“), sowie Patienten, welche die Erstlinientherapie aufgrund von Toxizität vorzeitig abgebrochen haben (außer Dosisreduzierung oder Absetzung von Vincristin aufgrund von peripherer Neuropathie)</li> <li>3) Vorherige zielgerichtete CD19 Therapie</li> <li>4) Patienten mit kardialem Vorhof- oder kardial-ventrikulärem Lymphombefall</li> <li>5) Notwendigkeit einer dringenden Therapie aufgrund der Auswirkungen der Tumormasse, wie Darmverschluss oder Obstruktion oder Blutgefäßkompression</li> <li>6) Patienten mit klinisch bedeutsamen Pleuraerguss</li> <li>7) Vorgeschichte einer anderen primären bösartigen Tumorerkrankung, welche nicht seit mindestens 2 Jahren in Remission ist (ausgeschlossen Hautkrebs, der nicht zum Melanom zählt oder Karzinom in situ [z. B. Gebärmutterhals, Harnblase, Brust])</li> <li>8) Patienten mit nachweisbarem Lymphom im zentralen Nervensystem (ZNS). Patienten mit ZNS-Lymphom in der Vorgeschichte, aber ohne aktive ZNS-Erkrankung (nach systemischer Magnetresonanztomografie [MRT] und Lumbalpunktion) zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie sind teilnahmeberechtigt</li> <li>9) Vorgeschichte oder Vorhandensein einer nicht malignen ZNS-Erkrankung, wie z. B. Anfallsleiden, die eine antikonvulsive Therapie erfordern, eine Kleinhirnkrankheit</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder jede Autoimmunerkrankung mit Beteiligung einer Erkrankung des ZNS</p> <p>10) Aktive Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion zum Zeitpunkt des Screenings; aktive Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion ist definiert durch:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. - HBV-Oberflächen-Antigen positiv</li> <li>b. - HBV-Oberflächen-Antigen negativ, Anti-HBs-Antikörper positiv und/oder Anti-HBc-Antikörper</li> <li>c. positiv mit nachweisbarer viraler DNA</li> </ol> <p>11) Positive Serologie des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) und der Syphilis zum Zeitpunkt der Untersuchung</p> <p>12) Unkontrollierte systemische Pilz-, Bakterien-, Virus- oder andere Infektionen, trotz angemessener Antibiotika- oder anderer Behandlung zum Zeitpunkt der Leukapherese oder Axi-Cel-Verabreichung</p> <p>13) Vorgeschichte einer der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen innerhalb der letzten 6 Monate durch:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß der Definition der New York Heart Association,</li> <li>b. kardiale Angioplastie oder Stenting,</li> <li>c. Myokardinfarkt,</li> <li>d. instabile Angina pectoris oder</li> <li>e. eine andere klinisch bedeutsame Herzerkrankung</li> </ol> <p>14) Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, die eine systemische Immunsuppression und/oder systemische krankheitsmodifizierende Substanzen innerhalb des letzten Jahres erforderten.</p> <p>15) Vorgeschichte einer idiopathischen Lungenfibrose, einer organisierenden Lungenentzündung (z. B. Bronchiolitis obliterans), einer medikamenteninduzierten Pneumonitis, einer idiopathischen Pneumonitis oder Anzeichen einer aktiven Pneumonitis mittels CT-Untersuchung der Brust zum Zeitpunkt des Screenings. Eine Strahlenpneumonitis in der Vorgeschichte ist im Bestrahlungsfeld (Fibrose) zulässig.</p> <p>16) Vorgeschichte einer schweren unmittelbaren Überempfindlichkeitsreaktion auf Tocilizumab oder eines anderen Wirkstoffs in dieser Studie</p> <p>17) Schwere unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion in der Vorgeschichte, die auf Aminoglykoside, Cyclophosphamid oder Fludarabin zurückzuführen ist</p> <p>18) Behandlung mit einem abgeschwächten Lebendimpfstoff innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung oder voraussichtliche Notwendigkeit eines solchen Impfstoffs im Verlauf der Studie</p> <p>19) Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger sind oder stillen, wegen der potenziell gefährlichen Auswirkungen der Chemotherapie auf den Fötus oder den Säugling. Patienten beiderlei Geschlechts, die nicht bereit sind, ab dem</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeitpunkt der Zustimmung während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach der Konditionierung durch Chemotherapie oder der Verabreichung von Axi-Cel, je nachdem was später eintritt, zu verhüten.</p> <p>20) Falls es nach Einschätzung des Prüfarztes unwahrscheinlich ist, dass der Patient alle nach dem Prüfplan vorgeschriebenen Studienbesuche oder Verfahren, einschließlich der Nachuntersuchung absolviert, oder die Anforderungen für die Teilnahme erfüllt</p> <p>21) Erwachsene Person, die aufgrund einer geistigen Beeinträchtigung, eines schweren medizinischen Zustands, einer Laboranomalie, oder einer psychiatrischen Erkrankung nicht in der Lage ist, eine informierte Zustimmung zu geben.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 18 Studienzentren in Frankreich
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Nach dem Screening unterziehen sich geeignete Patienten innerhalb von 15 Tagen einer Leukapherese (unterschriebene Patienteninformation und Einwilligungserklärung). Nach der Leukapherese können die Patienten eine Überbrückungstherapie mit 1 oder 2 Zyklen R-GEMOX oder Kortikosteroiden erhalten.</p> <p>Wenn die CAR-T-Zellen am jeweiligen Zentrum vorliegen, beginnt die 3-tägige konditionierende Chemotherapie mittels Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag und Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup>/Tag, gefolgt von 2 und maximal 7 Tage Ruhezeit vor der Axi-Cel-Infusion. Anschließend wird eine einmalige Infusion von Axi-Cel mit einer Zieldosis von 2 x 10<sup>6</sup> Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht intravenös verabreicht.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des CMR nach 3 Monaten der Axi-Cel Infusion (ohne zusätzliche Krebstherapie), basierend auf der Beurteilung der Krankheit durch den Prüfarzt mittels FDG PET/CT unter Verwendung der Lugano-Ansprechkriterien.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CMR nach 3 Monate der Axi-Cel-Infusion (ohne zusätzliche Krebstherapie), bestimmt durch zentrale Bildgebungsprüfung (mittels IRC) (unter Verwendung der Lugano-Ansprechkriterien).</li> <li>• EFS nach 3, 6 und 12 Monaten nach der Leukapherese auf der Grundlage der Beurteilung der Krankheit durch den Prüfarzt. Das EFS ist definiert als die Zeit zwischen Leukapherese und: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ein Ereignis, das die Infusion von Axi-Cel verhindert, wenn Axi-Cel nie verabreicht wird, oder</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tod, Fortschreiten der Krankheit oder Beginn einer neuen Lymphomtherapie bei Fortschreiten des Lymphoms nach der Axi-Cel-Infusion.</li> <li>● EFS nach 3, 6 und 12 Monaten nach der Leukapherese auf der Grundlage einer zentralen bildgebenden Untersuchung. Das EFS ist definiert als die Zeit zwischen Leukapherese und: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ein Ereignis, das die Infusion von Axi-Cel verhindert, wenn Axi-Cel nie verabreicht wird, oder</li> <li>○ Tod, Fortschreiten der Krankheit oder Beginn einer neuen Lymphomtherapie bei Fortschreiten des Lymphoms nach der Axi-Cel-Infusion.</li> </ul> </li> <li>● Modifiziertes EFS (mEFS) nach 6 und 12 Monate nach der Leukapherese, basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes und der zentralen Überprüfung der Bildgebung. mEFS ist definiert als die Zeit zwischen Leukapherese und: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ein Ereignis, das die Infusion von Axi-Cel verhindert, wenn Axi-Cel nie infundiert wird, oder</li> <li>○ Tod, Fortschreiten der Krankheit oder Beginn einer neuen Lymphomtherapie bei Fortschreiten des Lymphoms nach der Axi-Cel-Infusion oder Nichterreichen einer CMR nach 6 und 12 Monaten nach der CAR-T-Zell-Infusion.</li> </ul> </li> <li>● Bestes objektives Ansprechen (vollständiges [CMR] und partielles metabolisches Ansprechen [PMR]):</li> <li>● Dauer des Ansprechens (DOR):</li> <li>● Progressionsfreies Überleben (PFS) ab dem Zeitpunkt der Axi-Cel Infusion</li> <li>● Gesamtüberleben (OS) ab Leukapherese sowie Axi-Cel Infusion.</li> <li>● DOR, PFS und OS nach 2 sowie nach 3 Jahren</li> <li>● Sicherheit von Axi-Cel</li> <li>● HRQoL anhand der EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L- und QLQ-NHLHG29-Skalen.</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Bewertung der Wirkmechanismen von Axi-Cel (ohne zusätzliche Krebstherapie) anhand der Wirksamkeit und Toxizität und zwar in Bezug auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ metabolisches Tumolvolumen zu Baseline und frühes metabolisches Ansprechen</li> <li>○ Eigenschaften des Tumors, der Mikroumgebung und des Wirts</li> <li>○ Biomarker im Blut vor und nach der Behandlung, einschließlich Entzündungsmarker und PK/PD-Modellierung (pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling)</li> <li>○ Produkteigenschaften und zelluläre Kinetik in vivo</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Immunantwort des Wirts (einschließlich epitope spreading) und Mechanismen der Resistenz</li> <li>• Bildgebung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Korrelation zwischen dem gesamten metabolischen Tumolvolumen (Total metabolic Tumor Volume, TMTV) vor der Axi-Cel-Infusion und der Wirksamkeit/Toxizität</li> <li>○ Korrelation zwischen frühem metabolischem Ansprechen (Tag 14) und Wirksamkeit/Toxizität</li> </ul> </li> <li>• Biologische exploratorische Endpunkte werden im Zusammenhang mit der Wirksamkeit und Toxizität beschrieben und getrennt ausgewiesen. Sie werden auf der Korrelation mit biologischen Parametern beruhen, wie z. B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Histologische, phänotypische, genomische, transkriptionelle und molekulare Merkmale von bösartigen Zellen und Tumor-Mikroumgebung vor und nach der Behandlung</li> <li>○ Zellprodukteigenschaften (in vitro Proliferationspotenzial, T-Zell-Rezeptor (T-Cell-Receptor, TCR)-Repertoire, Immunphänotyp ...) und zelluläre Kinetik in vivo (wie Spitzenkonzentration und Persistenz usw.)</li> <li>○ Immunreaktionsmarker im Tumor und im Blut wie Zytokinspiegel, Immunzellen und TCR-Repertoire</li> <li>○ cfDNA-Konzentration und Entwicklung der Mutationsmuster im Plasma</li> <li>○ Mechanismen des immune escape, einschließlich der Resistenz von Tumorzellen gegen die Abtötung durch T-Zellen und tumorinduzierte Immunsuppression</li> </ul> </li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung des Stichprobenumfangs wurde mit EAST 6.5 unter Verwendung eines exakten einstufigen Phase II-Designs durchgeführt. Die Annahme war, dass die 3-Monats-CMR mit Standard of Care (SoC, basierend auf historischen Kontrollen) 12% beträgt und 34% mit der CAR-T-Zell-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung des CMR bei 3 Monaten von 12% zu 34%</li> <li>• Einseitiger Alpha-Fehler von 5%</li> <li>• Power: 96%</li> <li>• Einschreibungsdauer: 14 Monate</li> <li>• Studiendauer: 5 Jahre</li> </ul> <p>Basierend darauf sind 40 Probanden mit Axi-Cel Infusion notwendig. Um in der Subgruppenanalyse genügend Power zu haben, sind in jeder Subgruppe 25 Probanden nötig (Power 80%) und 30 Patienten werden erwartet (Power 85%).</p> <p>Dreißig auswertbare Patienten in jeder Subgruppe ermöglichen es, eine ausreichende Power zu erzielen und eine mögliche</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		unausgewogene Altersverteilung zu vermeiden. Dies erfordert die Hinzunahme von 20 auswertbaren Patienten. Unter der Annahme, dass 10% der Patienten die Studie abbrechen, müssen 22 zusätzliche Patienten eingeschlossen werden. Das Einschreiben in die Studie endet, wenn 60 Patienten Axi-Cel verabreicht wurde.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für den Primären Endpunkt (CMR) ist keine Zwischenanalyse vorgesehen.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht anwendbar.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht anwendbar.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht anwendbar.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung  Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht anwendbar.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Überlebensendpunkte werden nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten, das mediane Überleben und die Quartile werden (falls erreicht) mit ihrem 95%igen KI geschätzt. Es werden Überlebenskurven erstellt.</p> <p>Die Ansprechraten werden nach der Pearson-Clopper-Methode mit 90%igem KI (bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 5%) angegeben. Eine fehlende Beurteilung wird als nicht ausgewertet und somit als „nicht Ansprechen“ (Non-Responder) betrachtet. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die in jede Kategorie des Ansprechens (CMR, PMR, NMR, PMD, NMR, PD, Nicht bewertet) fallen, werden angegeben.</p> <p><u>Sekundären Sicherheitsendpunkte einschließlich der Nebenwirkungen:</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wird mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL):</u></p> <p>Der EORTC-QLQ-C30-Fragebogen wird gemäß den funktionellen Scores und den Empfehlungen im EORTC-Scoring-Handbuch ausgewertet. Der EQ-5D-5L-Fragebogen wird gemäß den Empfehlungen des Scoring-Manuals ausgewertet. Der Fragebogen EORTC QLQ-NHL-HG29 wird gemäß den Empfehlungen des EORTC-Bewertungshandbuchs ausgewertet.</p> <p><u>Analyse-Populationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enrolled Set (ES): alle Patienten mit unterschriebene Patienteninformation und Einwilligungserklärung und bestätigter Einschreibung (n=69)</li> <li>• Full-Analysis-Set (FAS): Alle eingeschriebenen Patienten (ES) mit durchgeführter Leukapherese (n=69)</li> <li>• Modified Full-Analysis-Set (mFAS): Alle eingeschriebenen Patienten (ES) mit durchgeführter Leukapherese (FAS), denen Axi-Cel verabreicht wurde (n=60)</li> <li>• Safety-Analysis-Set (Safety Set; SS): alle Patienten welche in mFAS enthalten sind</li> <li>• Die im Datenschnitt (22. April 2022) analysierten Patienten: die ersten 40 (n=40) der 60 Patienten aus mFAS</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subgruppe nach Alter: &lt;70 Jahre vs. ≥70 Jahre</li> <li>Subgruppe nach ECOG-PS: ECOG-PS 0-1 vs. ECOG-PS ≥2, falls letztere Gruppe größer als 10% ist.</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) nicht anwendbar b) Axi-Cel: n=60 c) Axi-Cel: n=40
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient eingeschlossen: 01. Dezember 2020 Letzter Patient eingeschlossen: 28. Februar 2022 Datenschnitt: 19. Januar 2023
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch
<b>a: nach CONSORT 2010</b> ACVBP: Doxorubicin + Cyclophosphamid + Vindesin + Bleomycin + Prednison; ALT: Alanin-Aminotransferase; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); AST: Aspartat-Aminotransferase; Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; B-NHL: B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; CT: Computertomografie; cfDNA: Zirkulierende freie DNA (Circulating Free DNA); CMR: Vollständiges metabolisches Ansprechen (Complete Metabolic Response); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COPADEM: Methotrexat + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DNA: Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EPOCH: Etoposid + Prednison + Vincristin (Oncovin) + Cyclophosphamid + Doxorubicin (Hydroxydaunorubicin); EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; ES: Enrolled Set; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); FDG PET/CT: 18F-Fluorodesoxyglukose Positronenemissionstomografie + Computertomografie; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCT-CI: Hämatopoetischer Zelltransplantation-spezifischer Komorbiditätsindex (Hematopoietic		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Cell Transplantation-specific Comorbidity Index); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life); HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation (Hematopoietic Stem Cell Transplantation); IRC: Independent Review Committee; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mEFS: modifiziertes EFS; mFAS: Modifiziertes vollständiges Analyse-Set (Modified Full-Analysis-Set); mg: Milligramm; min: Minute; miniCHOP: Dosisreduzierte CHOP; mL: Milliliter; MRT: Magnetresonanztomografie; NMR: Kein metabolisches Ansprechen (No Metabolic Response); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PMD: Fortschreitende metabolische Erkrankung (Progressive Metabolic Disease); PMR: Partielles metabolisches Ansprechen (Partial Metabolic Response); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Quality of Life; R-CHOP: Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; R-GEMOX: Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin;; SoC: Standard of Care; TCR: T-Zell-Rezeptor (T-Cell-Receptor); TMTV: Gesamtes metabolisches Tumolvolumen (Total Metabolic Tumor Volume); ULN: Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization); ZNS: Zentrales Nervensystem

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

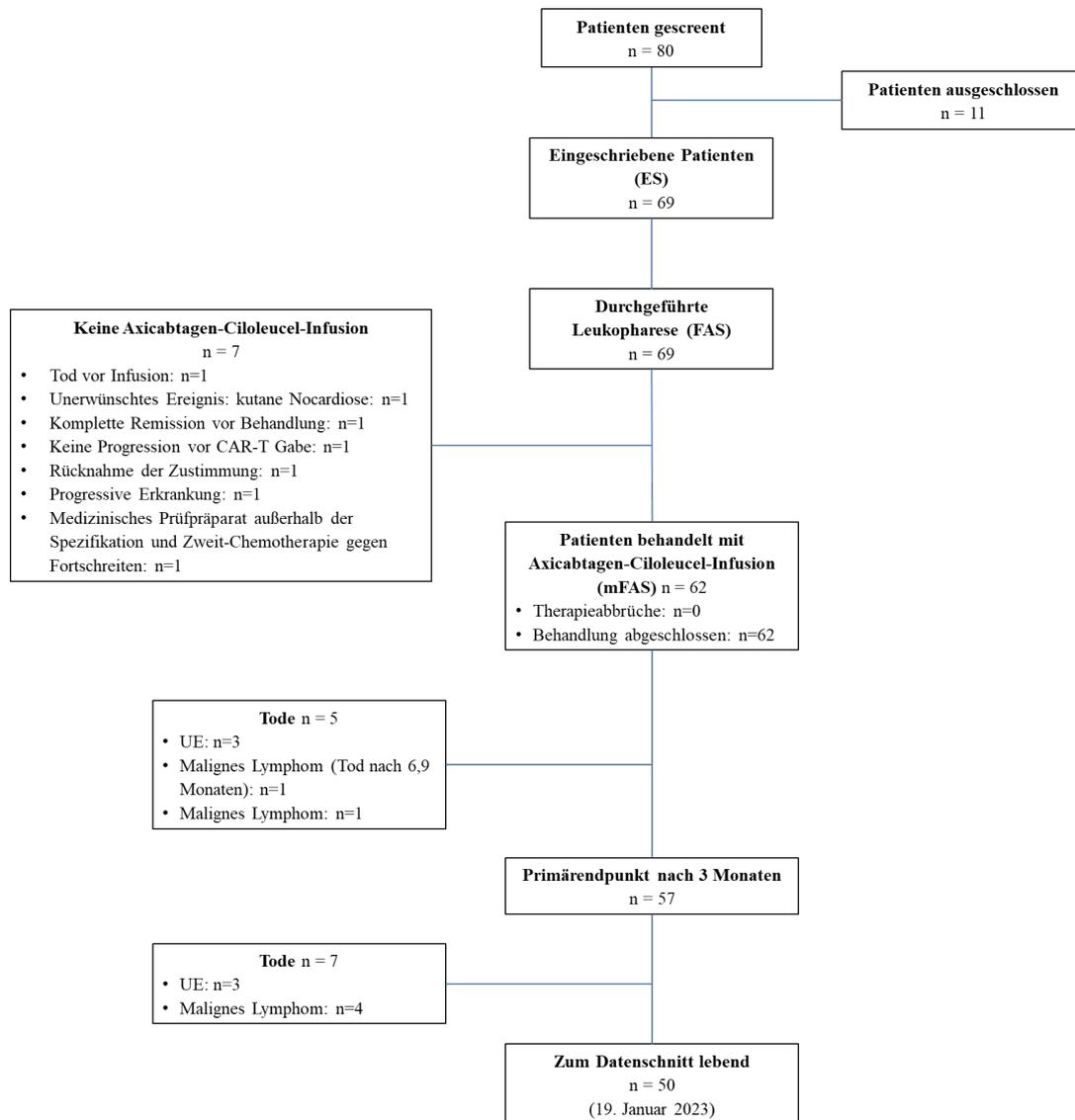


Abbildung 48: Flow-Chart der Studie ALYCANTE (Datenschnitt: 19. Januar 2023)

ES: Enrolled Set; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); mFAS: Modifiziertes vollständiges Analyse-Set (Modified Full-Analysis-Set); n: Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

**ZUMA-7**

Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ZUMA-7

Studie: ZUMA-7

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienunterlagen zur Studie ZUMA-7 (CSP, SAP, CSR)	A
CSP: Studienprotokoll (Clinical Study Protocol), CSR: Studienbericht (Clinical Study Report); SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)	

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des offenen Studiendesigns der Studie ZUMA-7 waren Patienten nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des offenen Studiendesigns der Studie ZUMA-7 waren behandelnde Personen nicht verblindet.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie ZUMA-7 ist eine randomisierte, multizentrische und kontrollierte Phase III-Studie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte zentral mittels interaktivem Voice/Web-Response System (IXRS). Aufgrund des offenen Studiendesigns waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet, was bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt wird. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie ZUMA-7 als niedrig eingestuft.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie ZUMA-7 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt OS grundsätzlich als möglicherweise hoch verzerrt. Jedoch ist davon auszugehen, dass es bei einem Endpunkt wie OS zu keiner Verzerrung kommen kann, da keine Interpretation des Ereignisses notwendig ist.

---

**Endpunkt: Ereignisfreies Überleben (EFS)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie ZUMA-7 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt EFS grundsätzlich als möglicherweise hoch verzerrt. Jedoch wird der Endpunkt EFS nach prädefinierten und anerkannten Kriterien ausgewertet, was eine Interpretation der Ereignisse erübrigt und dadurch eine mögliche Verzerrung vermindert. Dies wird auch durch Auswertungen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung, welche ergänzend in Anhang 4-G dargestellt werden und nur marginal von analogen Auswertungen gemäß Prüfarztbeurteilung abweichen, bekräftigt. Aus diesen Gründen wird nicht von einer Verzerrung aufgrund der Interpretation des Ergebnisses ausgegangen, weshalb das Verzerrungspotenzial des Endpunktes EFS insgesamt als niedrig eingestuft werden kann

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ZUMA-7 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt PFS als möglicherweise hoch verzerrt. Jedoch wird der Endpunkt PFS nach prädefinierten und anerkannten Kriterien ausgewertet, was eine Interpretation der Ereignisse erübrigt und dadurch eine mögliche Verzerrung vermindert. Dies wird auch durch Auswertungen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung, welche ergänzend in Anhang 4-G dargestellt werden und nur marginal von analogen Auswertungen gemäß Prüfarztbeurteilung abweichen, bekräftigt. Aus diesen Gründen wird nicht von einer Verzerrung aufgrund der Interpretation des Ergebnisses ausgegangen, weshalb das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PFS insgesamt als niedrig eingestuft werden kann.

---

**Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR)**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie ZUMA-7 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt ORR als möglicherweise hoch verzerrt. Jedoch wird der Endpunkt ORR nach prädefinierten und anerkannten Kriterien ausgewertet, was eine Interpretation der Ereignisse erübrigt und dadurch eine mögliche Verzerrung vermindert. Dies wird auch durch Auswertungen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung, welche ergänzend in Anhang 4-G dargestellt werden und nur marginal von analogen Auswertungen gemäß Prüfarztbeurteilung abweichen, bekräftigt. Aus diesen Gründen wird nicht von einer Verzerrung aufgrund der Interpretation des Ergebnisses ausgegangen, weshalb das Verzerrungspotenzial des Endpunktes ORR insgesamt als niedrig eingestuft werden kann.

---

**Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DOR)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie ZUMA-7 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt DOR als möglicherweise hoch verzerrt. Jedoch wird der Endpunkt DOR nach prädefinierten und anerkannten Kriterien ausgewertet, was eine Interpretation der Ereignisse erübrigt und dadurch eine mögliche Verzerrung vermindert. Dies wird auch durch Auswertungen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung, welche ergänzend in Anhang 4-G dargestellt werden und nur marginal von analogen Auswertungen gemäß Prüfarztbeurteilung abweichen, bekräftigt. Aus diesen Gründen wird nicht von einer Verzerrung aufgrund der Interpretation des Ergebnisses ausgegangen, weshalb das Verzerrungspotenzial des Endpunktes DOR insgesamt als niedrig eingestuft werden kann.

---

**Endpunkt: Symptomatik anhand der EQ-5D-5L VAS**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie ZUMA-7 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt EQ-5D-5L VAS als möglicherweise hoch verzerrt.

---

**Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie ZUMA-7 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

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

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) als möglicherweise hoch verzerrt.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie ZUMA-7 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

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

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) als möglicherweise hoch verzerrt.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie ZUMA-7 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

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

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der Studie ZUMA-7 um eine offene randomisierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt unerwünschte Ereignisse als möglicherweise hoch verzerrt.

---

***ALYCANTE***

Bei der einarmigen, nicht kontrollierten Studie (ALYCANTE) wird auf eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte verzichtet. Bei nicht randomisierten Studien wird per se von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

*z. B.*

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

- ja**
- nein**

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

##### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

---

---

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---